二心室修復後の純型肺動脈閉鎖症：新たな課題

大場 淳一

市立旭川病院胸部外科

Our Research Agenda for Patients with Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum after Biventricular Repair

Jun-ichi Oba

Department of Cardiovascular Surgery, Asahikawa City Hospital, Hokkaido, Japan

今月号の本誌には、石丸らの論文¹⁾が掲載されている。純型肺動脈閉鎖症(PAIVS)の二心室修復(BVR)後遠隔期に magnetic resonance imaging (MRI)を用いて左右心室の収縮機能を調べたところ、健康成人に比べて低値であったという要旨である。この論文から示唆される主な論点は以下の3点と考える。

- ①先天性心疾患における MRI の意義
- ②心室収縮力の指標としての最大収縮力
- ③ PAIVS 遠隔期の問題。

本稿では上記3点の現況を述べ、石丸論文から示唆される今後の課題について述べる。

1. 先天性心疾患診療における MRI の意義

かつては心室の形態や機能を評価する手段は心臓カテーテル検査、心室造影検査が主流であった。やがて非侵襲で繰り返し施行できる心臓超音波検査がそれにとって代わった。左室の形態や容量、収縮・拡張機能の評価は心臓超音波検査でほぼカバーできる。一方、先天性心疾患では左室のみならず右室の評価が重要であることは論を待たない。

心臓超音波検査は右室の形態評価が弱点である。先天性心疾患の右室はしばしば複雑な形態であり、心臓超音波のみで、その全貌を明瞭に描出することは困難である。したがって右室の壁運動や収縮・拡張機能の評価は、心臓超音波検査が苦手とするところである。この点において MRI は心臓超音波検査よりも優れている^{2,3)}。

CT でも形態と機能の評価は可能であるが、放射線被曝の問題があること、しばしば造影剤が必要であること、徐脈を誘導するためのベータブロッカー投与下では必ずしも正確な評価ができないこと、などが問題である。

MRI は非侵襲的で放射線被曝がなく造影剤が不要であることに加えて、心筋と内膜、血液とのコントラストが良好であること、肥満や肺気腫に影響されず、したがって症例間で画質のばらつきが少ないことが有利な点であろう。複数の学会により策定された appropriateness criteria⁴⁾では、複雑心奇形の形態と容量の評価において MRI は A (appropriate), score 9 となっている[ちなみにこの criteria では機能の評価においては U (uncertain), score 6 であった]。いまや MRI が gold standard とさえ言われている⁵⁾。

一方 MRI にもさまざまな弱点がある。撮像に時間がかかること、したがって特に小児では鎮静が必要になる場合があること、高度な撮像技術が必要であること、目的に応じた撮像法の標準化が十分ではないこと、解析の際に心内外膜のトレースが半自動であることから、操作者個人の技術レベルの影響を受けやすいこと、不整脈による画質低下があることなどが指摘されている。新たに登場した 3T の MRI は SN 比が改善され、良質な画像が得られている。また 32 チャンネルコイルの MRI では撮像時間が従来の約半分に短縮されるという⁶⁾。今後は、撮像法の標準化、解析の自動化、呼吸・心電図同期などの工夫⁷⁾が課題となるだろう。

2. 収縮機能の指標としての $\max\text{PWR}/\text{EDV}^2$

「心機能」が包含する範囲は広い。代表的なものは収縮機能と拡張機能である。石丸論文では収縮機能に焦点を当てて調べている。

Frank-Starling の法則が教えるところでは、単一心筋の仕事量は収縮前の心筋長に依存する。これを丸ごとの心臓に応用すると「心臓の仕事量は前負荷に依存する」と言い換えることができる。すなわち収縮機能はアприオリに負荷に依存する。

血圧、駆出率、心筋収縮率などの臨床的に簡便に測定ないし算出できる収縮機能の指標は、いずれも load-dependent である。負荷に依存しない「純粋な」収縮機能指標としては、圧容積曲線から求められる収縮期末圧容積関係の勾配、すなわち $E_{\max}$ ないし E_{es} ^{8,9)} が gold standard である¹⁰⁾。しかし、心内腔にカテーテルを挿入することが必須であり侵襲的である。技術的にも倫理的にも臨床に実用的とはいえない。そのような背景から、 $E_{\max}$ ないし E_{es} に代わる収縮機能の指標が求められていた。

近年、心筋最大収縮力 ($\max\text{PWR}/\text{EDV}^2$)¹¹⁾ が収縮機能指標として注目されてきた。動物実験では E_{es} とよく相関するとされ^{11,12)}、心臓超音波検査で求めることが可能なことからヒトでも応用された。動物実験と同様の良好な相関が得られている¹³⁾。

石丸論文では MRI を用いて両心室の $\max\text{PWR}/\text{EDV}^2$ を算出している。収縮機能の指標、しかも右室のそれを MRI で非侵襲的に算出できる可能性を示した点が新しい。しかし一方では解決すべき課題があり、それはすなわち今後の研究の方向性を示唆しているので、この点について言及しておきたい。

まず第一点は、右室の $\max\text{PWR}/\text{EDV}^2$ の validation が現時点では十分とはいえない点である。前述のように動物実験やヒト臨床での左室の $\max\text{PWR}/\text{EDV}^2$ は、ある程度 validate されている。右室の $\max\text{PWR}/\text{EDV}^2$ は E_{es} と相関するという報告¹⁴⁾がある一方、反論¹⁵⁾もある。右室の純粋な収縮機能が $\max\text{PWR}/\text{EDV}^2$ で表現できるのか、今後の研究課題の一つであろう¹⁶⁾。

第二点は、MRI で測定算出した $\max\text{PWR}/\text{EDV}^2$ の、validation がなされていない点である。石丸論文では MRI で算出できる可能性を示しているが、著者の知る限りでは過去にこのような報告はない。その意味では新しい試みであり、今後の研究で評価されるべきものである。前述のように MRI の撮像技術、シーケンス、プログラムは急速に進歩している。石丸論文は急速に進歩しつつある MRI の恩恵を受けたものであるが、その一方で急速に進歩しつつあるがゆえに撮像条件に標準化されたものがなく、解析がいまだ半自動である（したがって操作者の影響を受ける）などの制約がある。石丸論文では詳述されていないが、今後の研究の進展のためには、MRI の撮像条件を記載して比較することが重要であろう。同時に動物実験や臨床的に利用可能な他のモダリティ（例えば心臓カテーテル検査、心臓超音波検査）との対比によって、妥当性を validate することが必要である。

3. 純型肺動脈閉鎖症の遠隔期成績

PAIVS は稀な疾患であるが生命予後が不良で、治療戦略は長らく議論されてきた。現在では、山岸¹⁷⁾、矢崎¹⁸⁾の優れた教育的総説にみるように、形態を把握、評価することによって採用すべき戦略がほぼ確立されており、その短期的な成績も安定している。すなわち右室が tripartite か否か、三尖弁輪径や右室容量から予想される右室の発育度、冠循環などの「形態」によって、一心室修復に向かうのか BVR に向かうのかがほぼ決断できる。Simple strategy から balanced approach にシフトすることによって先天性心疾患の中では最も劇的な治療成績の改善をみた疾患の一つとなった¹⁹⁾。

治療成績の改善、安定とともに必然的に長期生存例も増えてくる。一心室修復や BVR の長期遠隔期の成績が議論され始めたのは、比較的最近のことである²⁰⁾。遠隔期でのいくつかの問題点が観察されている²¹⁾。

形態的には BVR のよい適応であった症例でも、BVR 後遠隔には不整脈、右室の拡大、運動耐用能の低下が指摘されている²²⁾。右心系に問題があるらしいことは知られていたが²³⁾、最近の報告²⁴⁾では右室機能不全、特に拡張機能の異常に原因を求める論文がある。さらに右室の発育可能性、肺循環への寄与度を事前に予測できないことが問題との指摘²⁵⁾がある。

前述のとおり、右室はその全体を把握することが困難であったが、MRI の登場によって形態把握は容易になった。さらに delayed enhance によって心筋の性状も把握が可能になった。ファロー四徴症²⁶⁾やフォンタン手術後²⁷⁾遠隔期での心機能低下と心筋線維化との関連はすでに指摘されていたが、PAIVS でも同様の結果を示唆する論文²⁸⁾

もある。これらの成果もまた MRI の急速な進歩の恩恵といえる。

MRI という新しいモダリティを応用することによって、形態のみならず機能も把握できるようになった現在、PAIVS の臨床研究の方向性を以下のように推測している。遠隔期に至った症例の詳細な形態的機能的評価を進めること、新たなモダリティを治療前の症例にも応用して形態と機能を把握すること、結果を治療戦略の策定にフィードバックすること、それらのプロセスを経て、形態のみならず機能の指標も含めた因子を組み込んだ新たな治療戦略を策定すること、となるであろうか。

会員と読者諸兄によるさらなる知見の集積を切に期待する。

【参考文献】

- 1) 石丸和彦, 上野高義, 井手春樹, ほか: 純型肺動脈閉鎖術後遠隔期における心臓MRI検査を用いた両心室収縮機能評価. 日小児循環器会誌 2013; **29**: 118-124
- 2) 近藤千里, 池田亜希: 2. 成人先天性心疾患の画像診断: 最近のトピック. Annual Review 循環器 2012, 東京, 中外医学社, 2012, 218-223
- 3) Fritz J, Solaiyappan M, Tandri H, et al: Right ventricle shape and contraction patterns and relation to magnetic resonance imaging findings. J Comput Assist Tomogr 2005; **29**: 725-733

- 4) Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al: ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology, Foundation/American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 1475-1497
- 5) Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, et al: Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation* 2006; **114**: 654-661
- 6) 佐久間肇: 心臓MRIの進歩. *J Cardiol Jpn Ed* 2011; **6**: 269-273
- 7) 武村 濃: 小児心臓MRIの有用性. *日放線技会誌* 2007; **63**: 689-696
- 8) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973; **32**: 314-322
- 9) Suga H, Sagawa K: Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* 1974; **35**: 117-126
- 10) Segers P, Tchana-Sato V, Leather HA, et al: Determinants of left ventricular preload-adjusted maximal power. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; **284**: H2295-H2301
- 11) Kass DA, Beyar R: Evaluation of contractile state by maximal ventricular power divided by the square of end-diastolic volume. *Circulation* 1991; **84**: 1698-1708
- 12) Takagaki M, McCarthy PM, Chung M, et al: Preload-adjusted maximal power: a novel index of left ventricular contractility in atrial fibrillation. *Heart* 2002; **88**: 170-176
- 13) Zhong L, Tan RS, Ghista DN, et al: Validation of a novel noninvasive cardiac index of left ventricular contractility in patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; **292**: H2764-H2772
- 14) Schenk S, Popović ZB, Ochiai Y, et al: Preload-adjusted right ventricular maximal power: concept and validation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; **287**: H1632-H1640
- 15) Leather HA, Segers P, Sun YY, et al: The limitations of preload-adjusted maximal power as an index of right ventricular contractility. *Anesth Analg* 2002; **95**: 798-804
- 16) Segers P, Leather HA, Verdonck P, et al: Preload-adjusted maximal power of right ventricle: contribution of end-systolic P-V relation intercept. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; **283**: H1681-H1687
- 17) 山岸正明: II. 外科 純型肺動脈閉鎖の外科治療. *日小児循環器会誌* 2011; **27**: 69-75
- 18) 矢崎 諭: I. 内科 純型肺動脈閉鎖の診断と内科的管理. *日小児循環器会誌* 2011; **27**: 62-68
- 19) Ashburn DA, Blackstone EH, Wells WJ, et al: Determinants of mortality and type of repair in neonates with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **127**: 1000-1008
- 20) Liava'a M, Brooks P, Konstantinov I, et al: Changing trends in the management of pulmonary atresia with intact ventricular septum: the Melbourne experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; **40**: 1406-1411
- 21) John AS, Warnes CA: Clinical outcomes of adult survivors of pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Int J Cardiol* 2012; **161**: 13-17
- 22) Hoashi T, Kagisaki K, Kitano M, et al: Late clinical features of patients with pulmonary atresia or critical pulmonary stenosis with intact ventricular septum after biventricular repair. *Ann Thorac Surg* 2012; **94**: 833-841
- 23) Mishima A, Asano M, Sasaki S, et al: Long-term outcome for right heart function after biventricular repair of pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; **48**: 145-152
- 24) Romeih S, Groenink M, van der Plas MN, et al: Effect of age on exercise capacity and cardiac reserve in patients with pulmonary atresia with intact ventricular septum after biventricular repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; **42**: 50-55
- 25) Yoshimura N, Yamaguchi M: Surgical strategy for pulmonary atresia with intact ventricular septum: initial management and definitive surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **57**: 338-346
- 26) Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, et al: Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation* 2006; **113**: 405-413
- 27) Rathod RH, Prakash A, Powell AJ, et al: Myocardial fibrosis identified by cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement is associated with adverse ventricular mechanics and ventricular tachycardia late after fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 1721-1728
- 28) LiangXC, Lam WW, Cheung EW, et al: Restrictive right ventricular physiology and right ventricular fibrosis as assessed by cardiac magnetic resonance and exercise capacity after biventricular repair of pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Clin Cardiol* 2010; **33**: 104-110