

学位論文

「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)」

DM-10028

本田 崇

北里大学大学院 医療系研究科 医学専攻 博士課程
臨床医科学群 小児科学

指導教授 石井 正浩

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

論文要旨

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)

DM-10028 本田 崇

背景：

小児科領域の循環器疾患は、その多くを先天性心疾患が占めるが、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 I、II 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のできる圧・流速同時計測カテーテルを用い、数理解析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 I 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 II では、Energy Loss(EL)という、いままでコンピュータシュミレーションの領域でしか議論されてこ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を明らかにした。

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 III 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。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 IV 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 エコーの臨床上的有用性が示された。

研究 I 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、各々の存在は完全に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 13 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 峰目は expansion wave、2 峰目は compression wave 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 compression wave が生じていることが明らかになった。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 effect は確認できず、むしろ心房圧の上昇に伴う compression wave の存在が確認された。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 II Fontan 循環において 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 を実測した研究はこれまで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 τ 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 III 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 Energy Loss (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)、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、Blalock-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 が悪いことがフロー

flow vector 解析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。症例 2 は 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。

結語 VFM エコーは、flow vector 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、一連の研究を通して、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、実際の臨床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。

目次

	頁
1. 序論	1
2. 研究 I : Wave Intensity を用いた Fontan 循環駆動力の解明	2
2-1. 背景	2
2-2. 方法	8
2-3. 結果	13
2-4. 考察	19
2-5. 研究の限界	22
2-6. 結語	23
3. 研究 II : Fontan 循環において Energy Loss が心機能に与える影響の検討	24
3-1. 背景	24
3-2. 方法	25
3-3. 結果	30
3-4. 考察	33
3-5. 研究の限界	36
3-6. 結語	37
4. 研究 III : 心室中隔欠損症における心室内 Energy Loss と容量負荷の関係	38
4-1. 背景	38
4-2. 方法	39
4-3. 結果	41

4-4. 考察	44
4-5. 研究の限界	46
4-6. 結語	46
5. 研究 IV : Vector Flow Mapping エコーによる複雑心奇形の血行動態評価	47
5-1. 背景	47
5-2. 方法	47
5-3. 結果・考察	48
5-4. 結語	53
6. 総括	54
7. 謝辞	56
8. References	58

Chapter 1

序論

1. 先天性心疾患における外科手術の進歩

1938年にハーバード大学にてグロス博士が動脈管開存症の手術にはじめて成功した。1953年には人工心肺を用いた手術が行われるようになり、その後、わずか60年で、手術の適応が拡大し、手術手技および器具が進歩し、多くの先天性疾患患児の命が救命できるようになった。もっとも頻度の多い心室中隔欠損症の外科手術の手術成功率は、90%台後半ともされており、また以前は救命が難しいとされた左心低形成症候群においても、近年では約70%の生存率が得られるようになった。このように、先天性心疾患に対する外科手術成績の進歩は驚くべきものである。

多くの先天性疾患患児が心臓手術を乗り越え成人期を迎える時代となったが、術後遠隔期における慢性心不全や不整脈をはじめとする多くの合併症が近年明らかとなり、まさに今後われわれが取り組むべき大きな課題である。特に、単心室症の診療においては、Fontan手術の確立と進歩によって術後生存率は大きく進歩したものの(図1)、術後遠隔期の慢性心不全はもとより、不整脈、肝硬変、肝がん、蛋白漏出性胃腸症、血栓症など、多くの遠隔期合併症が問題になっている。

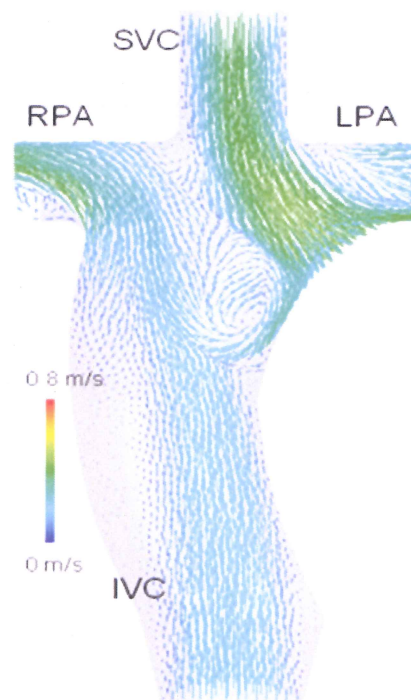


図1 Fontan 循環

2. シミュレーション研究による探究

Fontan 手術とは、左心低形成症候群や三尖弁閉鎖症などの、心室を一つしか有さない疾患群(単心室症)における最終手術で、図 1 に示すように上大静脈と下大静脈を直接、左右の肺動脈に吻合する。したがって、肺血流を生み出す心室(肺心室)が存在せず、当然ながら極めて非生理的な肺循環となる(図 1)。この非生理的な肺循環こそが、上記の合併症の原因と考えられ、これまで多くの研究がなされてきたが、十分な解決に至っていない。

十分な解決に至らない原因として、成人循環器領域のたとえば高血圧、心筋梗塞、狭心症などのように症例数が多いわけではないことがあげられる。つまりは、近年では無作為割り付け試験による研究を Evidence レベルの高いものとし、広く受け入れられる傾向にあるが、たとえば Fontan 患者などの先天性心疾患児は高血圧患者や心筋梗塞患者に比べてはるかに患者数は少なく、無作為割り付け試験を組み立てるのは極めて困難である。

したがって、先天性心疾患の病態生理を解明するためには、現在脚光を浴びている大規模試験に依存するのみならず、その根本の血行動態の原理を解明する必要がある。つまり真理を追究するためには、質の高い基礎研究が必要であり、異常な血行動態が病態の首座である先天性心疾患の研究においては、血流を数理的に解析する必要がある。このような理由で、いま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がなされてきた。その中のいくつかの研究ではエネルギー損失(Energy Loss: EL)こそが Fontan 静脈系のエネルギー効率を表すという根拠が十分でない前提のもとに議論がなされ、いくつかの術式の応用も報告された。しかしあくまでコンピュータ上での、多くの仮定の上に成り立っている研究であり、必ずしも十分な臨床的意義があったとはいえない。

3. シミュレーション研究と臨床研究との接点の模索

そこで、シミュレーション研究に代表される数理的知識を、実際に臨床の現場で適応し、未だに十分に解明されていない先天性心疾患の病態生理を解明することを本研究の目標とした。

まず研究 I では、Fontan 循環における最大の特徴である肺動脈血流に関して、フーリエ解析の手法を用いて、今までは十分に分離されることのなかった呼吸の成分と心拍の成分に世界で初めて分離して、それらの影響を解析した。さらに、大動脈や冠動脈血流の解析に用いられてきた。Wave Intensity (WI) という物理量を用いて、肺動脈血流の駆動力を解明した。研究 II では、上記のようにシミュレーション研究で議論されてきた EL を臨床へ持ち出して、実際に EL を測定し、さらに EL が心機能へ与える影響を検討した。研究 III では、EL が VFM エコーという新技術で計測できるようになったことを受けて、容量負荷と EL との関連について検討した。さらに研究 IV では VFM を用いて複雑心奇形を有する症例において EL を解析し、さらに血流を可視化することで、VFM エコーの臨床有用性の検討を行った(図 2)。

このように、本研究では、近年大きく進歩してきた数理的知識を臨床の現場に応用し、先天性心疾患患児が術後遠隔期においても術後合併症に苦しまずに平穏な生活を送れるよう、先天性心疾患の循環動態の解析を試みることにした。

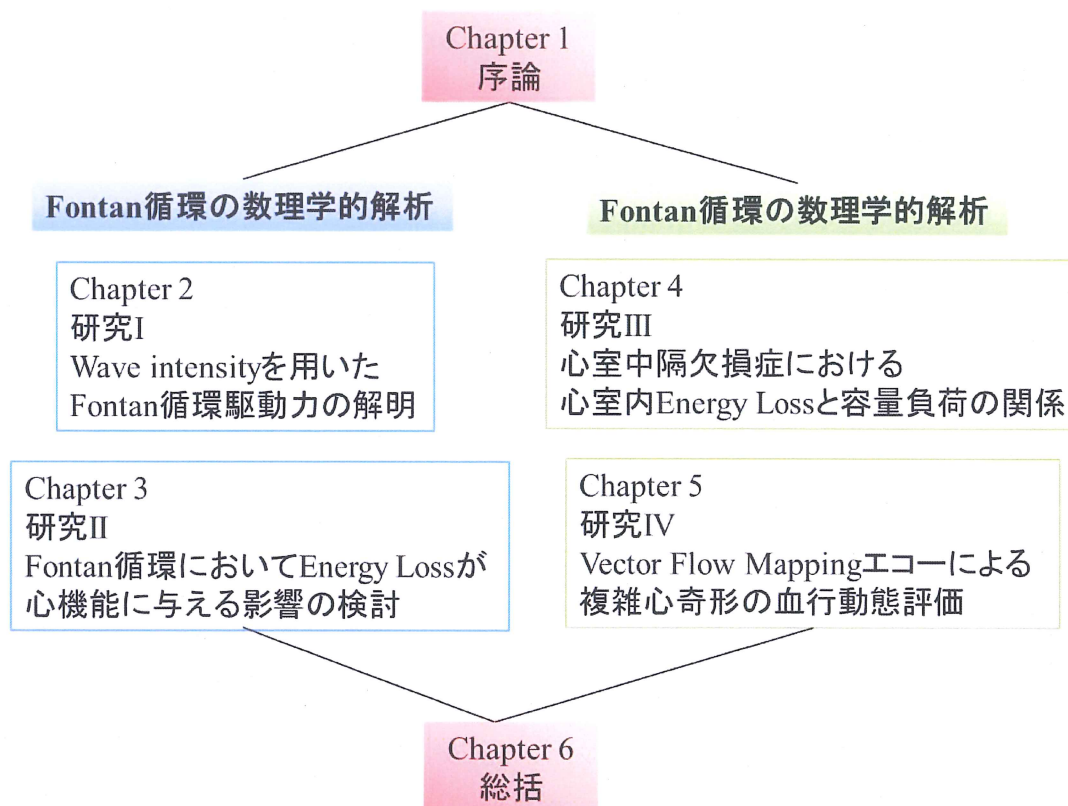


図 2 本学位論文の構成

Chapter 2

研究 I : Wave intensity を用いた Fontan 循環駆動力の解明

2-1. 背景

Fontan 手術は左心低形成症候群に代表される単心室患者に対する最終手術であり、三尖弁閉鎖症の手術として 1971 年に Fontan と Baudet らによって初めて報告され¹、本法は単心室患者の生命予後と ADL を劇的に改善させた²⁻⁴。しかしながら、術後遠隔期には慢性心不全や不整脈のほかに、肝硬変⁵、肝がん、蛋白漏出性胃腸症(PLE)⁶、血栓症などの生命予後を大きく左右する合併症が依然として存在する⁷。また、遠隔期の心機能、運動耐応能の低下も問題となっており⁸、これらの合併症は肺心室がないことによる静脈圧の上昇に起因すると考えられている。したがって、良好な Fontan 循環の静脈系とそれに続く肺動脈血流こそが、これら遠隔期合併症の解決の鍵になると考えられる。

Fontan 循環の肺動脈血流に関しては、エコーや MRI に基づくいくつかの研究がこれまでなされてきた⁹⁻¹⁵。Penny らや Redington らは、ドップラーエコーを用いて、胸腔内圧の低下に伴って肺血流が増加することを報告した^{9,10}。一方で、肺血流は心拍のリズムにも同期して変化するが、この心拍変動成分を起こしている原因は心房収縮であるとする報告、心室収縮、はたまた心室拡張であるとする報告もある¹¹⁻¹⁴。さらに MRI を用いた Fogel らの報告では、収縮末期と拡張早期に血流が増加するとされ¹⁵、このように Fontan 循環の肺動脈血流の心拍成分に関しては一定した見解が得られていない。また、近年、下肢の筋肉収縮によるいわゆる“muscular pump”の重要性も指摘されている¹⁶。このように、Fontan 循環の肺動脈血流には少なくとも 3 つの駆動力が関与している複雑な血

流である。

いままでの Fontan 静脈血流に関する報告にはいくつかの限界があった。1 つ目は、呼吸の影響、心拍の影響、下肢筋の収縮の影響は完全には分離できていないことである。2 つ目には、今までの報告が肺血流量の変化に基づく検討であったことである。しかしながら右心室が存在しない以上、何が血流を引き起こしているかという根本的な問題を解決する必要がある、流量変化ではなく駆動力の評価こそが必要であると考えられる。

そこで本研究では、まずフーリエ解析によりカテーテル検査で得られた圧・流速データを呼吸の成分と心拍の成分に完全に分離した。さらに、駆動力を評価する目的で、Wave Intensity (WI) という駆動力を評価することができる物理量に基づいて肺血流を解析した^{17,18}。WI は圧の微分(dP/dt)と流速の微分(dV/dt)の積で求められる物理量であり、WI 及び dP/dt の正・負によって波動の駆動力を解析することができる(図 3)¹⁷。

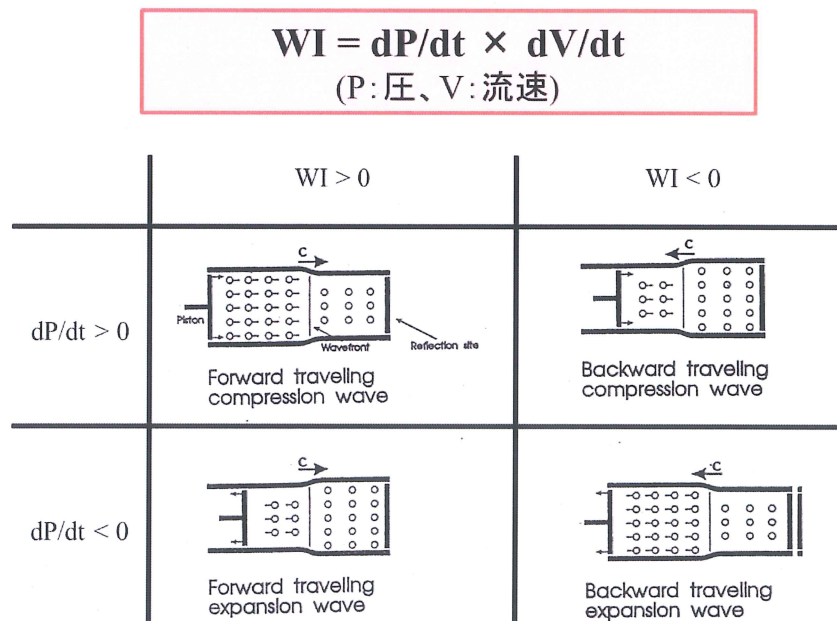


図 3 Wave Intensity
(Ramsey MW et al. *Heart and vessels*. 1997 より抜粋)

たとえば、大動脈における WI は 2 峰性の正のピークを認め、1 峰目の forward compression wave は心収縮にともなう血流駆動が存在することを明らかにし、2 峰目の forward expansion wave はその後に起こる反射波の存在を明らかにした(図 4)。

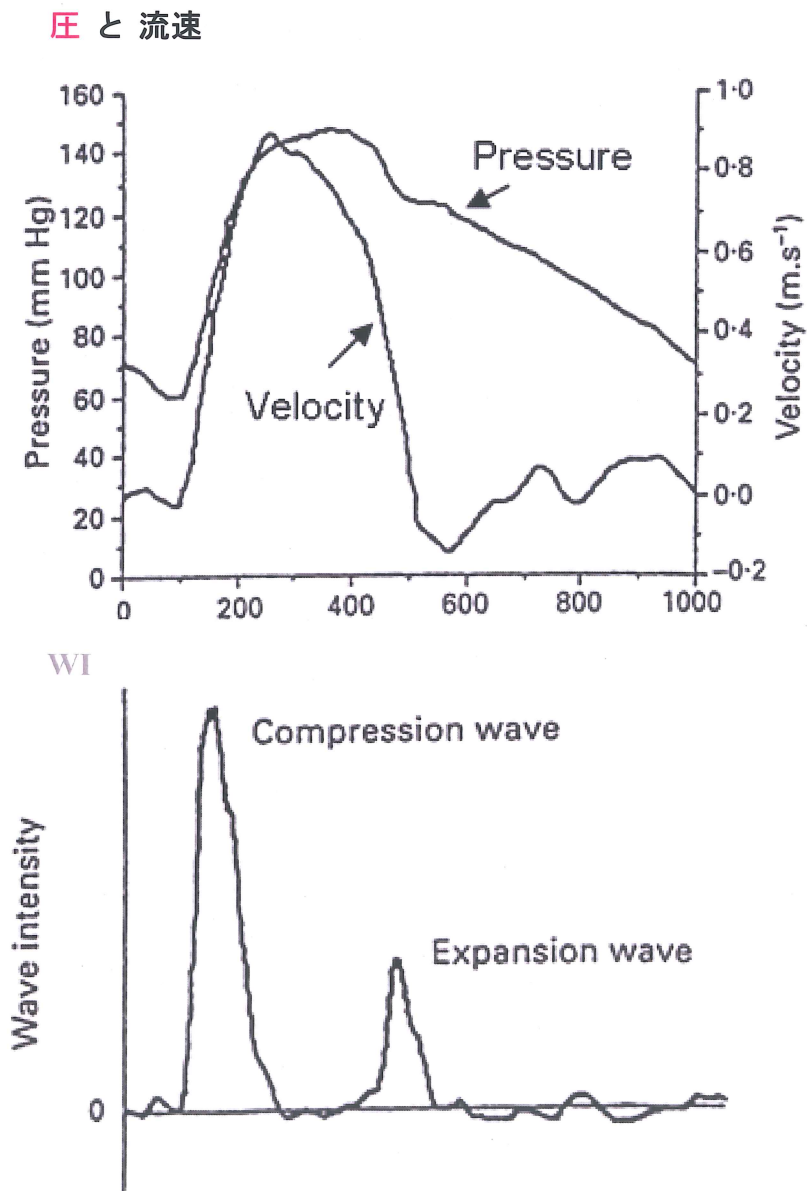


図 4 大動脈における Wave Intensity

(Jones CJ et al. *Heart and vessels*. 2002 より抜粋)

本研究の目的は、呼吸と心拍が Fontan 循環の肺動脈血流に及ぼす影響を明らかにし、さらには人工呼吸器や横隔神経麻痺などの合併症が Fontan 循環の肺動脈血流に及ぼす影響を明らかにし、最終的には単心室患者の生命予後および ADL を改善する上で重要な、Fontan 患者の肺動脈血流の生理学的特徴を明らかにすることである。

2-2. 方法

<患者背景>

研究期間は 2008 年 12 月から 2012 年 11 月であり、全 13 症例であった。基礎疾患は、左心低形成症候群(HLHS)4 例、純型肺動脈閉鎖(PA-IVS)3 例、両大血管右室起始症(DORV)2 例、単心室症 4 例である。8 例が右心系単心室で、5 例が左心系単心室であった。男児が 7 例、女児 6 例であり、手術時年齢は 1.2 ± 0.4 歳(range 1.0 to 1.6)で、カテーテル時年齢は 2.4 ± 0.7 歳(range 2.0 to 2.7)であった。カテーテル時の体表面積は、 0.50 ± 0.04 (range 0.44 to 0.57) m^2 であった。術式は、Lateral Tunnel (LT)1 例、他 12 例は extracardiac total cavopulmonary bypass (TCPC)であった。合併症は左横隔神経麻痺 2 例、体肺動脈シャント 2 例、さらに慢性呼吸不全のため在宅人工呼吸器による陽圧換気を要する症例 1 例であった(表 1)。書面で保護者よりインフォームドコンセントを得ており、また本研究は北里大学医学部・北里大学病院倫理委員会の承認を得ている(C09-68)。

<カテーテル検査>

カテーテル検査において ComboWire (Volcano Co., San Diego, CA)を用いて、両側肺動脈において圧と流速を同時計測した(図 5, 6)。

手術時 カテ時							
症例	月 齢	月 齢	主心室	性別	診断名	術式	合併症
(月)	(月)	(月)					
1	16	31	右	F	DORV, hypo LV, PS, I-TGA, VSD	LT	なし
2	15	27	右	M	SV(RV type), SA, CoA, Bilateral SVC	Extracardiac TCPC	左横隔神経麻痺
3	14	25	右	M	DORV, hypo LV, PDA, VSD	Extracardiac TCPC	なし
4	19	33	右	F	HLHS	Extracardiac TCPC	体肺動脈シャント
5	12	24	右	F	SV(RV type), SA	Extracardiac TCPC	なし
6	13	25	左	M	SV(LV type), PA, TA, LPA stenosis	Extracardiac TCPC	なし
7	12	24	左	M	TGA(II), hypo RV	Extracardiac TCPC	なし
8	15	29	左	F	PA/IVS, hypo RV, PDA, PLSVC	Extracardiac TCPC	なし
9	15	29	右	M	HLHS	Extracardiac TCPC	なし
10	12	35	左	F	PA/IVS	Extracardiac TCPC	体肺動脈シャント
11	14	27	左	M	SV(LV type), d-TGA, TAPVC	Extracardiac TCPC	なし
12	18	35	右	M	HLHS(MS, AA)	Extracardiac TCPC	慢性呼吸不全
13	14	26	右	F	HLHS(MS, AS)	Extracardiac TCPC	左横隔神経麻痺

表 1 患者背景

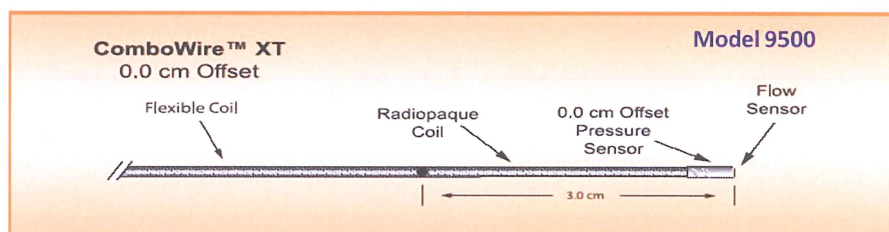


図 5 ComboWire

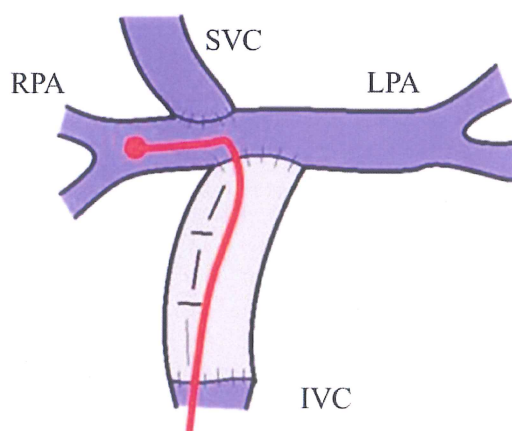


図 6 Combowire による圧・流量同時計測

カテーテル検査は、在宅人工呼吸器管理を行っている 1 症例に関しては人工呼吸器下で、そのほかの 12 症例に対してはケタミンとチオペンタール投与下で自然呼吸のもとで行った。ComboWire (Volcano Co.)を用いて、左右肺動脈で圧と流速を同時計測した(図 6)。得られたデータは、ComboMap system (Volcano Co.)を用いてデジタルデータに変換した(図 7)。

ComboMap System

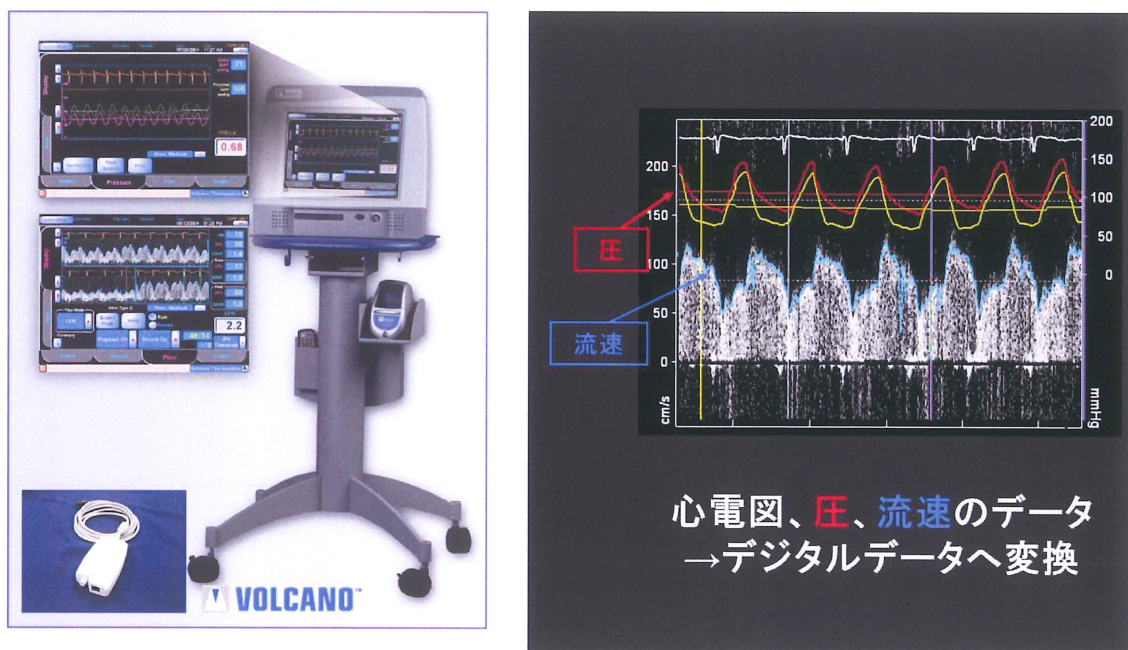


図 7 ComboMap System

<WI 計算>

圧・流速データを 20 心拍分記録した。得られたデジタルデータから、フーリエ変換により波形の周波数を求め、心拍変動の周波数、呼吸変動の周波数を明らかにした。得られた周波数をもとに心拍変動成分と呼吸変動成分を分離する周波数のカットオフ値を設定し、カットオフ値より低い周波数の波をフーリエ逆変換で抽出して圧・流速データの呼吸変動成分とした。同様に、カットオフ

値より高い周波数の波より抽出した圧・流速データを心拍変動成分とした(図 8)。以上、フーリエ解析より両側肺動脈の圧データ、流速データをそれぞれ、呼吸成分と心拍成分に分離した。

続いて、分離した圧データ、流速データをもとに、以下の式より WI を計測し、呼吸成分、および心拍成分のデータより呼吸成分の WI (respiratory WI)と心拍成分の WI (cardiac WI)を算出した。結果、左右の肺動脈についてそれぞれ、respiratory WI と cardiac WI を得た(図 9)。

$$WI = dP/dt \times dV/dt$$

なお、この計算には、数理解析プログラミングコンパイラ MATLAB (The MathWorks, Natick, MA)を用いた。

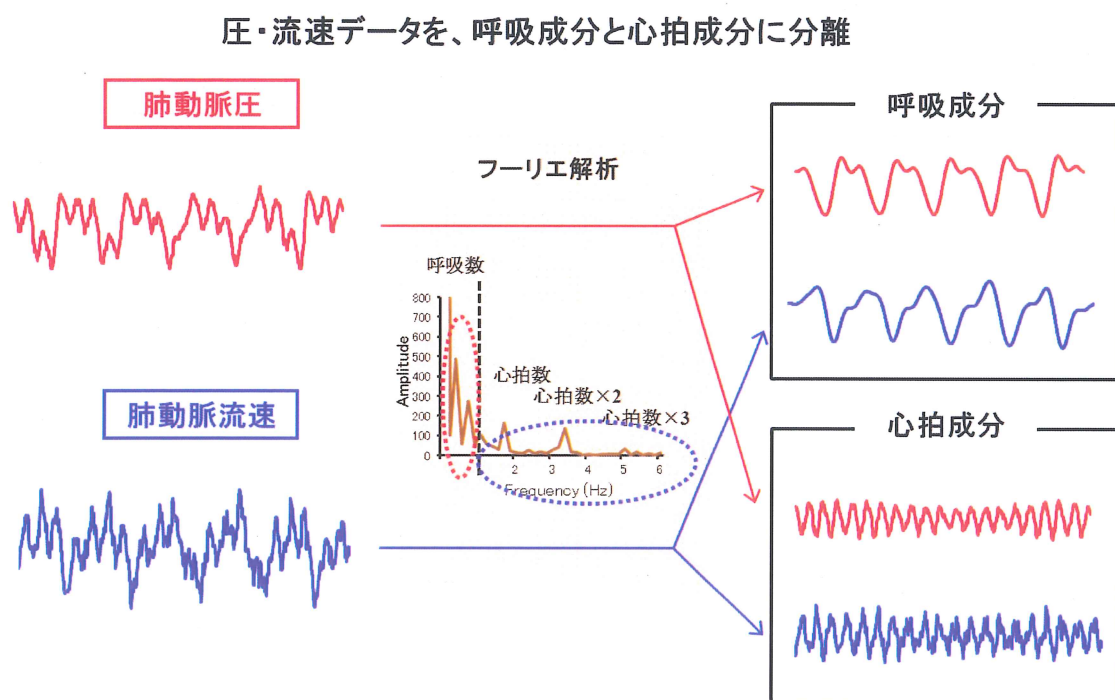


図 8 フーリエ解析により肺動脈圧・流速を呼吸・心拍成分へ分離

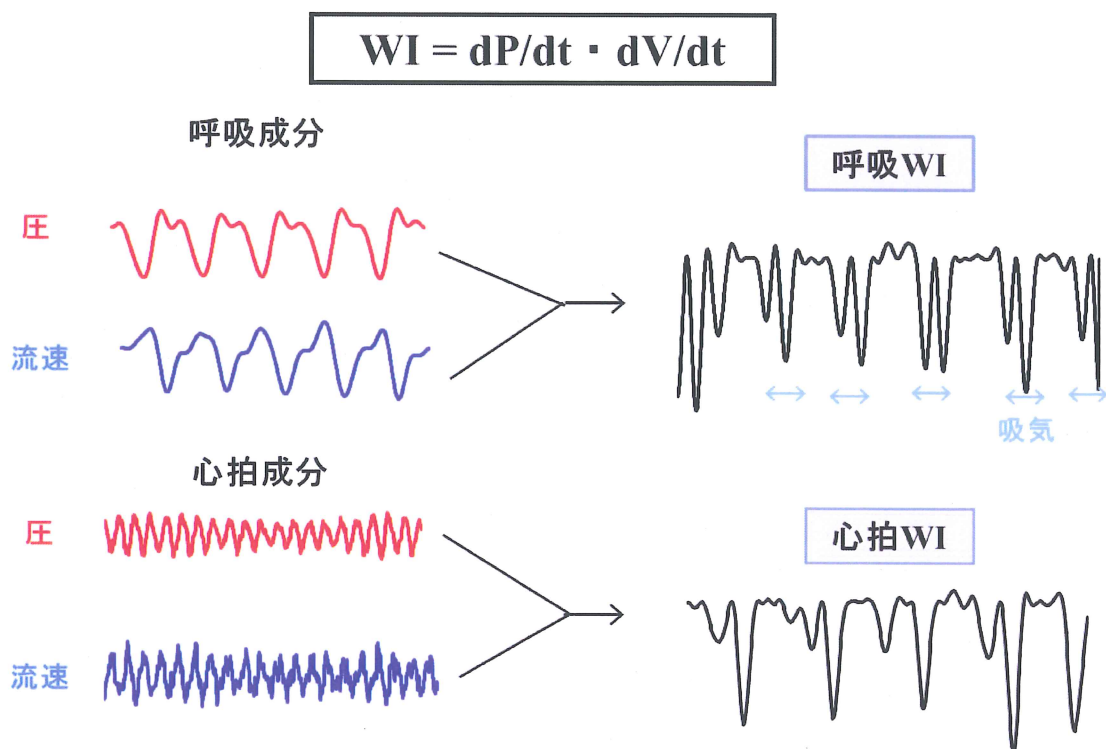


図 9 Wave Intensity の算出

<その他の心機能パラメータ>

カテーテル検査より、心機能の基本的なデータを得た。圧データは、上大静脈(SVC)、下大静脈(IVC)、左右肺動脈(LPA、RPA)、主心室、上行大動脈、下大動脈で得た。肺動脈楔入圧(PAWP)も心房圧の代用として測定した。主心室の収縮機能として、 $\max dP/dt$ と造影検査から ejection fraction (EF) を求めた。また拡張機能として心室拡張末期圧(EDP)、 $\max -dP/dt$ と時定数 τ を求めた。Fick 法を用いて、肺血管抵抗(R_p)、体血管抵抗(R_s)も求めた。

2-3. 結果

<Respiratory WI>

Respiratory WI は、合併症のない症例では、吸気相に 2 つの負のピークを認めた(図 10)。1 峰目のピークは圧の低下と流速の上昇を伴う。したがって、1 峰目のピークは backward expansion wave であった。一方で 2 峰目のピークは圧の上昇と流速の減少を伴い、backward compression wave であった。1 峰目のピークが波の駆動力で、2 峰目は駆動力に対する反射波であると考えられるので、Fontan 循環の肺動脈の駆動力は、肺動脈の前方、つまり吸気時に肺から引き込む駆動力が存在していることが示された。

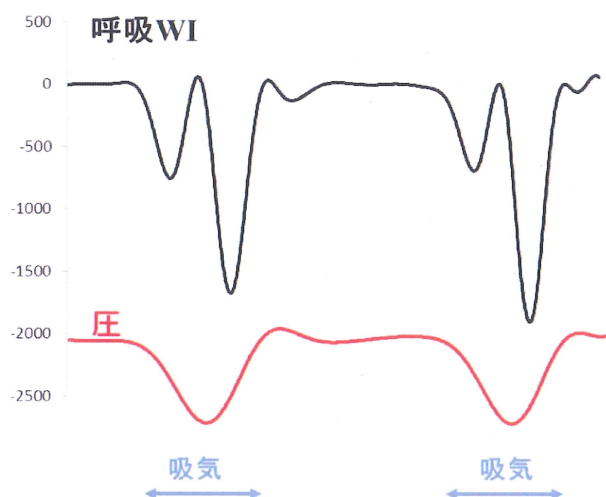


図 10 合併症がない症例での Respiratory WI

人工呼吸器下の 1 症例でも 2 峰性の負のピークを認めたが、1 峰目は圧の上昇と流速の減少を伴い、2 峰目は圧の低下と流速の上昇を伴った(図 11)。この結果は、1 峰目が backward compression wave で 2 峰目が backward expansion wave であることを示しており、肺動脈の前方、つまり肺から、吸気時に圧縮され堰き止める駆動力が存在していることが示された。

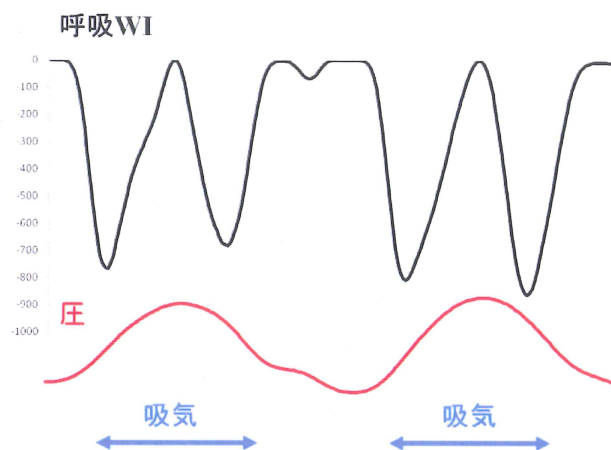


図 11 人工呼吸器下の Respiratory WI

また、左横隔神経麻痺のある 2 症例では、ともに患側(左側)で有意なピークが形成されず(図 12)、呼吸に伴う駆動力が損なわれていることが示された。一方で体肺動脈シャントを有する 2 症例では、吸気時に 2 峰性の正のピークを示した(図 13)。1 峰目が圧・流速の減少を伴い、2 峰目が圧・流速の増加を伴ったので、1 峰目が forward expansion wave であり、2 峰目が forward compression wave であった。

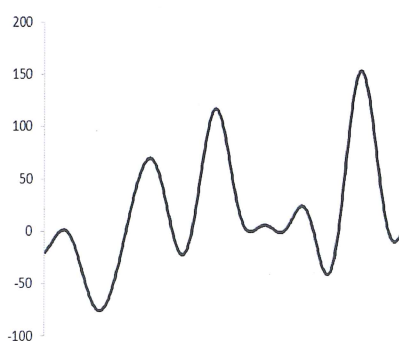


図 12 横隔神経麻痺症例

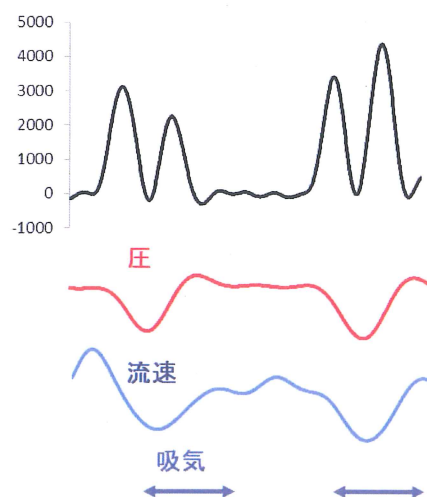


図 13 体肺動脈シャント症例

<Cardiac WI>

体肺動脈シャントを有さないextracardiac conduitの10例のうちの5症例では、収縮末期から拡張早期にかけて、2峰性の負のピークを認めた(図14)。1峰目のピークは圧の上昇と流速の減少を伴っていた。このことから、1峰目がbackward compression waveであり、2峰目がbackward expansion waveであることが示された。したがって、これらの5症例においては、心拍変動に関する肺動脈の駆動力は、backward compression waveであることが分かった。

一方でそのほかの5症例では、4峰性の負のピークを認めた(図14)。そのうちの2峰は前述の3症例と同様に収縮末期から拡張早期に認めた。ほかの2峰は収縮期に認めた。これら2つの駆動力はともにbackward compression waveであった。

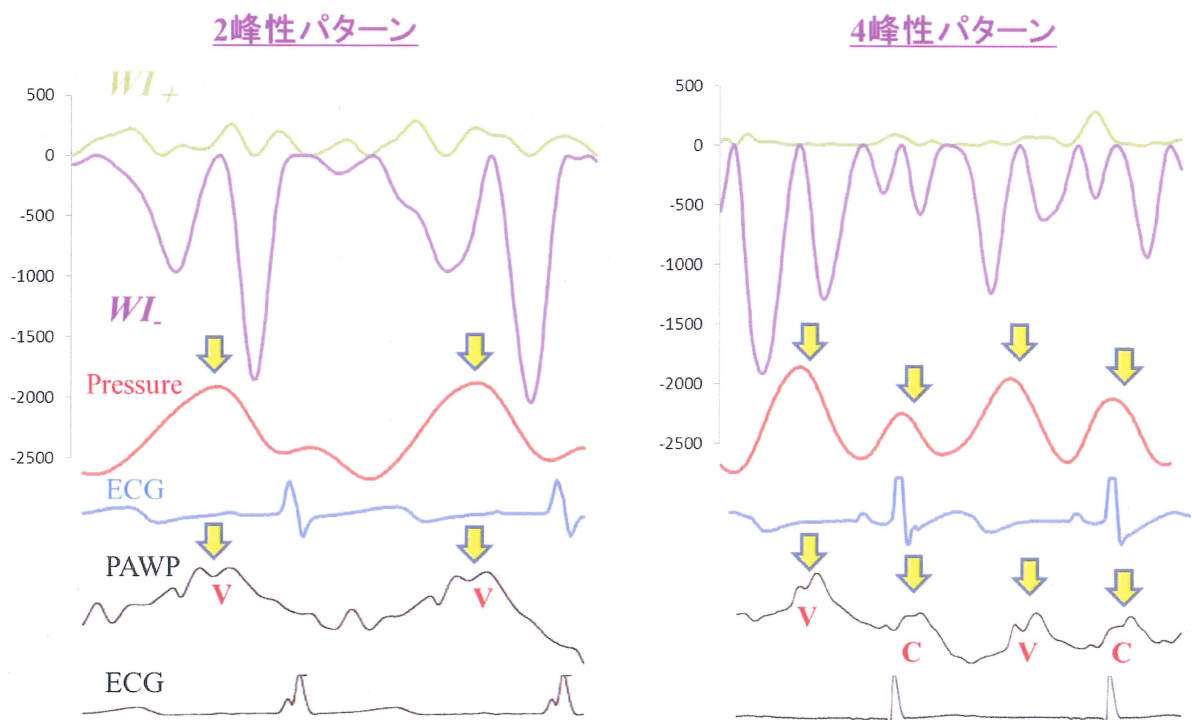


図14 Cardiac WI

2 峰性のピークを認め、つまり 1 心周期に 1 つの駆動力を認めた前述の 5 症例では、PAWP の波形に c-wave は明瞭であるが、a-wave や v-wave ははっきりとは検出されなかった。一方で、4 峰性のピークを、つまり 1 心周期に 2 つの駆動力を認めた後述の 5 症例では、明瞭な c-wave と v-wave を認めた(図 14)。このことから、心房圧の上昇が肺動脈を堰き止めて、肺動脈血流の心拍成分を生み出している可能性が示された。

体肺動脈シャントを有する 2 症例では、収縮期に 2 峰性の正のピークを認めた(図 15)。1 峰目は圧・流速の上昇を伴い 2 峰目は圧・流速の減少を伴っており、forward compression wave が駆動力となっていることが示された。この駆動力は、大動脈からシャントを介して流入する血流を捉えていると考えられた。一方で、Lateral tunnel の 1 例では、心房収縮よりも少し遅い時相で正の 2 峰性のピークを認めた。しかしそれらの絶対値は負の WI を凌駕するほど大きいものではなかった(図 16)。

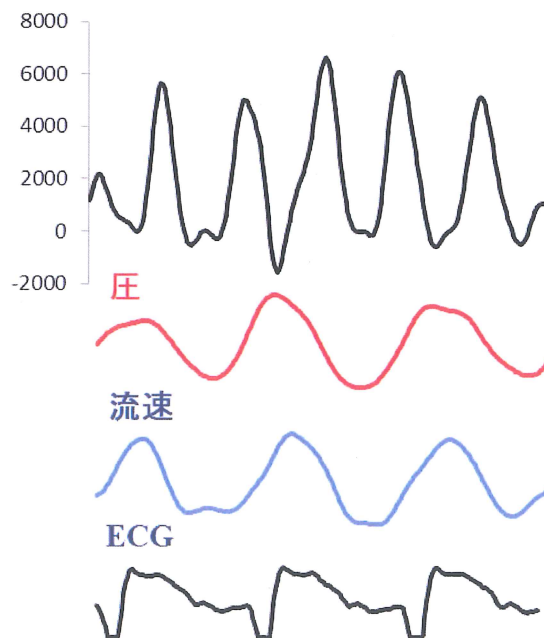


図 15 体肺動脈シャント症例での Cardiac WI

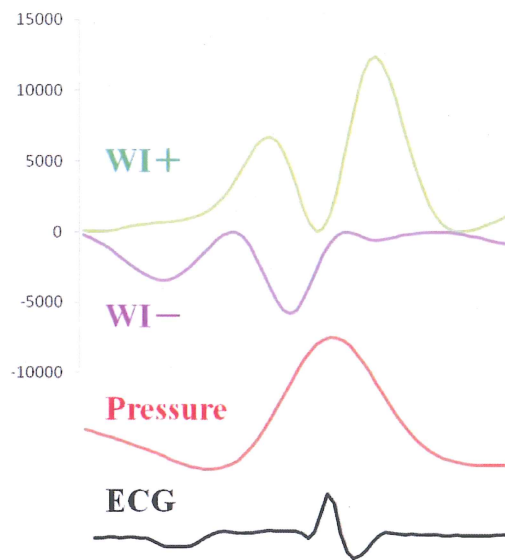


図 16 Lateral tunnel 症例での Cardiac WI

＜呼吸と心拍が血流量の増減に寄与する割合＞

図 17 には、肺動脈血流の流速データから心拍変動分を差し引きしたものを示した。呼吸及び心拍が血流量の増減に寄与する割合を調べる目的で、図に示すように、呼気末の機能的残気量位における肺動脈血流の流速を V_b とし、吸気に伴う変化量を V_r とした。さらに、以下に示すように R_r と R_{cont} を定義して、吸気に伴う肺動脈血流の増加率を求めた。

$$R_r = \text{Volume over baseline} / \text{Volume under baseline}$$

$$R_{cont} = R_r / (1 + R_r) \times 100 (\%)$$

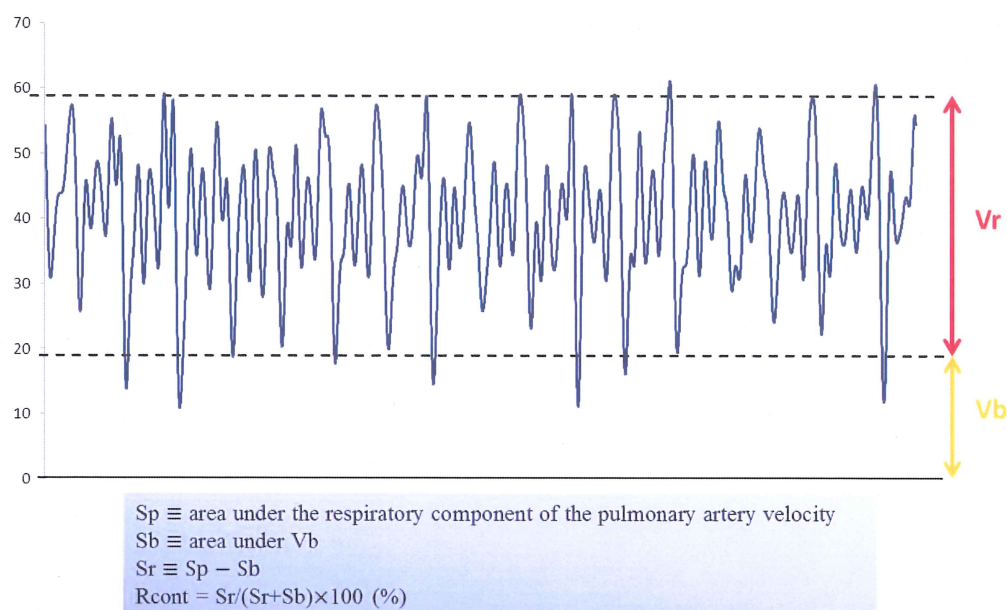


図 17 呼吸の血流量への寄与

症例	右側				左側			
	Vb (m/s)	Vr (m/s)	Rr	Rcont(%)	Vb (m/s)	Vr (m/s)	Rr	Rcont(%)
1	26.6	18.1	0.359	26.4	27.1	17.3	0.334	25.0
2	14.5	12.4	0.421	29.6	12.3	5.6	0.197	16.5
3	14.4	12.0	0.406	28.9	14.3	15.5	0.520	34.2
4	30.2	-18.6	-0.343	-52.4	51.4	-38.1	-0.366	-57.7
5	10.3	25.8	1.262	55.8	10.8	41.3	1.923	65.8
6	17.8	37.7	1.257	55.7	12.0	25.7	1.111	52.6
7	15.1	17.8	0.458	31.4	15.5	17.0	0.564	36.0
8	9.8	10.9	0.585	36.9	17.1	18.2	0.574	36.5
9	7.2	18.4	1.321	56.9	31.1	33.7	0.627	38.6
10	50.1	-36.0	-0.261	-35.3	49.1	-36.0	-0.246	-32.6
11	20.8	34.6	0.852	46.0	21.3	34.2	0.805	44.6
12	27.2	-17.8	-0.283	-39.5	60.9	-8.4	-0.410	-69.4
13	50.1	35.4	0.393	28.2	28.9	13.2	0.266	21.0

表 2 呼吸が血流量に及ぼす影響

表 2 に示す通り、合併症を有さない症例では、右肺動脈血流量の $42.3 \pm 25.8\%$ (range 26.4 to 56.9 %) が、左肺動脈血流量の $41.7 \pm 25.2\%$ (range 25.0 to 65.8 %) が、吸気によって増加していた。左横隔神経麻痺を有する 2 症例では、左肺動脈の血流が右肺動脈の血流に比して少なかった(16.5% vs. 29.6%, 21.0% vs. 28.2%)。人工呼吸器を使用している 1 症例では、吸気に伴い右肺動脈で 39.5%、左肺動脈で 69.4%の血流量の減少が認められていた。また、体肺動脈シャントを有する症例 4 では、吸気に伴い右肺動脈で 52.4%、左肺動脈で 57.7%の血流減少がみられ、同様に体肺動脈シャントを有する症例 10 では右肺動脈で 35.3%、左肺動脈で 32.6%の血流減少がみられた。

2-4. 考察

Fontan 手術の術式の進歩、手術の適応条件の確立、さらに Glenn 手術により段階を踏むようになったことで Fontan 患者の生存率や長期予後は著明に改善した⁴。一方で、Fontan 循環の肺動脈血流には、呼吸や心拍が影響を及ぼすと考えられてきたが、その生理学的特徴は完全には明らかにされていない。

今までの研究では、まず、肺動脈血流が呼吸と心拍の両者に大きな駆動を受けているにもかかわらず、それらを十分に分離できないまま議論がなされてきた。われわれは、呼吸と心拍による圧・流速の変化がそれぞれ周波数の異なる波で構成されていることに注目し、フーリエ解析により呼吸・心拍の成分に完全に分離した。さらに、今までの研究のほとんどが Fontan 循環の肺動脈血流量の変化に注目した研究であったが、Fontan 循環は肺動脈血流を生み出す肺心室が存在しないということが特徴であり、どこからその血流を生み出されているかという議論に欠如していた。本研究で用いた WI という物理量はエネルギー伝播の指標であり¹⁷、Kim らはこの WI を用いて成人の冠動脈血流について詳細に解析

を行い、冠動脈血流が心室拡張による引き込み血流であることを証明した¹⁸。このように WI は圧・流速の情報から、何が血流の駆動力となっているかを解析するために非常に有用である。本研究では、WI を使って、未だに完全には解明されていない Fontan 患者の肺血流の駆動力の解明を試みた。

はじめに、Fontan 肺血流の呼吸成分について考察する。まず合併症のない症例では、respiratory WI は吸気時に負の 2 峰性のピークを認めた。2 峰性のピークを認めるのは大動脈における WI と同様であったが、大動脈においては 1 峰目が forward compression wave で駆出する力に相当し、2 峰目は forward expansion wave で反射波に相当する¹⁹。一方、Fontan 循環の肺動脈血流における respiratory WI は 1 峰目のピークは backward expansion wave であり、2 峰目のピークは backward compression wave であった。この所見より、1 峰目の時相において肺動脈の遠位、つまりは肺から胸腔内圧の下がる吸気時に引き込む駆動力が存在することが示され、この時相では肺血流量は増加しているため、これは有効な駆動力であることが証明された。これこそが肺によるいわゆる sucking effect であり、その反射波として 2 峰目が形成されていると考えられた。肺血流量の検討からは、この駆動力に伴って右肺動脈では 42.3% の血流増加、左肺動脈では 41.7% の血流増加が認められ、Fontan 循環全体において重要な駆動力であることが示された。

左横隔神経麻痺を合併して横隔膜縫縮術を行った 2 症例では、respiratory WI は有意なピークを示さなかった。さらに肺血流量の検討からは吸気に伴って血流量の増加は見られていたものの、明らかに健側よりも血流増加量は低かった (29.6% vs. 16.5%, 28.2% vs. 21.0%)。このことから、横隔神経麻痺は Fontan 循環にとって、換気量を落とすという呼吸面での不利をもたらすのみならず、循環駆動力をも損なう可能性が示された。横隔神経麻痺が Fontan 患者の肺動脈に与える影響に関しては症例数が少なく再現性を示すためにさらなる症例数が必要

ではあるが、横隔神経麻痺を合併した症例では在院日数が延長し、胸水・腹水の発症率も増加するという過去の報告があるが、この報告の結果は、本研究で明らかになったような、横隔神経麻痺が Fontan 循環にとって不利に働くという病態生理に基づいているのではないかと考えられる²⁰。

また、人工呼吸器管理下の 1 症例では圧の上昇に伴って 2 峰性の負のピークを認めた。ほかの症例と異なり人工呼吸器による陽圧換気下では圧が上昇する時相が吸気相に相当するので、この 2 峰性のピークも吸気時のものであると考えられる。駆動力である 1 峰目は圧の上昇と流速の低下を伴う backward compression wave であり、陽圧換気によって肺への血液の流入が堰き止められていることが示された。血流量の検討からは、この駆動力により吸気相に右肺動脈で 39.5%、左肺動脈で 69.4%の血流量の減少が認められており、人工呼吸器による陽圧管理は Fontan 循環にとっては負の駆動力として働くことが示された。このことから、呼吸不全を合併して人工呼吸器が必要な Fontan 患者は、極めて悪条件である可能性が示された。と同時に、Fontan 術後は可能な限り早期の人工呼吸器管理からの離脱が望ましいことが示唆された。

一方で、体肺動脈シャントを有する 2 症例ではともに、吸気時に 2 峰性の正のピークを認めた。駆動力に相当する 1 峰目は圧・流速とも減少していることから、forward expansion wave であることがわかる。われわれが推測するところでは、吸気時に肺実質が膨張することにより間質は圧縮され、体肺シャントは圧迫され血流が制限することが、この結果に結びついていると考えられる。したがって、体肺動脈シャントを有する症例では、呼吸は血流を増加させる有効な駆動力にはなっていないことが明らかになった。

次に、心拍成分に関する WI について考察を行う。体肺動脈シャントを有さない Extracardiac TCPC の 10 症例のうち、5 症例は 2 峰性の負のピークを認め、そ

のほかの 5 症例では 4 峰性の負のピークを認めた。興味深いことに、2 峰性のピークを有する 5 症例の PAWP 波形は、v 波のみが明瞭であり、さらにそれらの時相は一致していた。一方で 4 峰性のピークを有する 5 症例の PAWP 波形は v 波と c 波が明瞭であり、この 5 症例においても時相は一致していた。これらの結果から、心房圧の上昇が backward compression wave を起こしていて、これが Fontan 患者の肺動脈血流の心拍成分であることが示された。2 峰性のピークを有する症例では 1 峰目は backward compression wave であるので、血流を堰き止める駆動力で、結果として肺血流は減少しており、この駆動力は有効ではなかった。一方で 4 峰性のピークを有する症例では 1 峰目と 2 峰目の判別が困難であり、肺血流量の増加にはほとんど寄与していないと考えられる。以上より、心拍成分に関わる駆動力は肺血流にとって有効な駆動力にはなっていないと判断できる。

一方で、体肺動脈シャントを有する 2 症例では、収縮期に少し遅れた時相で 2 峰性の高い正のピークを認めた。これはその 1 峰目が positive compression wave であり、シャントを通過して肺動脈に流入する血流を捉えているものと考えられる。これは有効な駆動力であるが、一方で、シャントは流れづらい肺血管に肺血流を増加させる、生理的に適応するための合併症といえる。また、Lateral tunnel の 1 症例では心房収縮に伴うと思われる前向きの波動を認めたが、他の症例と同様に心房に伴う後ろ向きの波動に比較してそれらを凌駕するほど大きい駆動力ではなく、さらには呼吸の駆動力に比較してはるかに小さく、駆動力の観点から extracardiac TCPC に比べて有利な術式であるとはいえないだろうと考えられる。

2-5. 研究の限界

本研究の限界の1つ目は、症例数である。特に横隔神経麻痺、人工呼吸器の使用、体肺動脈シャントの影響や、Lateral tunnel の影響などについては症例数が少なく、再現性を示すことも必要である。しかしながら、結果はそれぞれに極めて特徴的で、理にかなった結果が得られており、真理をついているものと考えることができるのも事実である。2つ目は時相に関する限界である。呼吸の時相について、静脈圧は吸気時に陰圧になることは既知の事実であり²¹、陰圧である時相を呼気とし、本研究では呼吸のモニターを併用しなかった。一方で心拍の時相については、心収縮・拡張が肺動脈血流へ影響を与える際には時相のずれは避けられないものであり、それについては報告がすでに存在されており、その時相のずれの中で、本研究の考察を行った。

2-6. 結語

われわれは、Fontan 循環の肺血流について、フーリエ解析により呼吸・心拍成分に分離し、さらに WI を用いてそれぞれの成分に関して駆動力の観点から肺循環における役割を解析することに成功した。合併症のない Fontan 患者の肺循環では、吸気に伴い約 40%の血流増加が確認され、呼吸が有効な駆動力になっていることが示された。横隔神経麻痺を有する症例ではその駆動力が障害され、人工呼吸管理による陽圧呼吸では血流をむしろ堰き止めている可能性が示された。また、Fontan 循環の肺血流の心拍成分については、心房圧の変化に大きく影響を受けており、一方でそれらの駆動力としての役割は低いことが明らかになった。

Chapter 3

研究 II : Fontan 循環において Energy Loss が心機能に 与える影響の検討

3-1. 背景

Fontan 手術は、1971 年に三尖弁閉鎖症に対して初めて報告された術式で¹、単心室症患者の生命予後や ADL を劇的に改善させた術式である^{2,3}。しかしながら、Fontan 術後患者の多くは、心不全や運動耐応能の低下に苦しんでいる^{22,23}。心機能の低下は、Fontan 循環の循環動態が極めて不利であることに起因すると考えられるが、そのメカニズムは十分に明らかにされていない。したがって、Fontan 患者の循環動態を明らかにすることは極めて重要である。

Fontan 循環の主な不利な点は、Fontan 循環が肺循環を担う心室を有さないことである。したがって、Fontan anastomosis の構造異常が容易に肺循環を非効率的にしていると考えられ、血流の効率という観点から多くの議論がなされてきた^{16,24-29}。上大静脈と下大静脈は Fontan anastomosis で衝突して非効率的な流れを生み出しており、これまでいくつかのコンピュータシミュレーションの研究でこの血流衝突の詳細が検討されてきた^{27,28}。これらの研究からは、Fontan anastomosis でのエネルギー損失(Energy Loss: EL)に関する知見が明らかとなった。EL は、Fontan の術式²⁴、左右肺動脈への分離の方法や^{25,28}、肺動脈径²⁶によって左右されることが明らかにされた。しかし、これらの研究はあくまでコンピュータシミュレーションによる検討であり、これまで実際に生体において EL が実測されたことはない。これは、EL の算出には、左右肺動脈・上下大静脈における圧・流速の同時データが必要であるためである。したがって、EL が

実際に Fontan 患者の心機能に影響を有意に及ぼすかどうかについても明らかにされていない。

そこでわれわれは、左右肺動脈、上下大静脈における圧・流速を同時計測し、実際の Fontan 患者 9 例における EL を実測した。われわれの知る限り、Fontan 患者での EL の実測の報告は本研究が世界で初めてである。本研究ではさらに、Fontan 患者の心機能への EL の影響が議論的であるので³⁰⁻³²、心機能パラメータを計測し、それらが EL にどのような影響を受けているかを調べた。本研究の目的は、Fontan anastomosis における構造的特徴や合併症が EL にどのように影響し、さらに EL の増大が Fontan 患者の心機能にどのような影響を与えるかを明らかにすることである。

3-2. 方法

＜患者の特性＞

本研究は、カテーテルにより圧・流速を同時計測した横断研究である。カテーテル検査は Fontan 術後 1 年の時点で Fontan 患者 9 例に対して、2008 年から 2011 年の間に行った(表 3)。基礎疾患の内訳は、左心低形成症候群(HLHS)2 例、肺動脈閉鎖(PA-IVS)2 例、両大血管右室起始症(DORV)2 例、そのほかの単心室症が 3 例である。6 例は右心系単心室で、3 例は左心系単心室である。性別は男児が 5 例、女児が 4 例であった。手術時年齢は 1.2 ± 0.2 歳 (range, 1.0 to 1.6 歳)であり、カテーテル施行時年齢は 2.3 ± 0.3 歳(range, 2.0 to 2.7 歳)であった。体表面積は 0.50 ± 0.04 (range, 0.44 to 0.57) m^2 であった。

表 3

No.	Disease	Age at operation (month)	Age at catheterization (month)	Gender	Main ventricle	Procedure	EL (mV)	Complication	Medication
1	DORV, HLIV	16	31	F	R	LT	8.46	None	ACEI, sildenafil
2	SV, SA	15	27	M	L	Intra-atrial conduit	14.62	Bilateral SVC, phrenic nerve palsy	ACEI, diuretic, digitalis
3	DORV, HLIV	14	25	M	R	Extracardiac TCPC	5.47	None	None
4	HLHS	19	33	F	R	Extracardiac TCPC	17.78	LPA stenosis	ACEI, diuretic, β -blocker, digitalis
5	SV, SA	12	24	F	R	Extracardiac TCPC	10.48	None	Diuretic, digitalis
6	SV, PA-IVS, TA	13	25	M	L	Extracardiac TCPC	6.32	None	Diuretic
7	TGA(III), HRV	12	24	M	L	Extracardiac TCPC	7.93	None	None
8	PA-IVS, HRV	15	29	F	L	Extracardiac TCPC	10.67	None	ACEI, sildenafil
9	HLHS	15	29	M	R	Extracardiac TCPC	5.26	None	None

ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; DORV, double-outlet right ventricle; EL, energy loss; HLHS, hypoplastic left heart syndrome; HLIV, hypoplastic left ventricle; HRV, hypoplastic right ventricle; LPA, left pulmonary artery; LT, lateral tunnel; PA-IVS, pulmonary atresia with intact ventricular septum; SA, single atrium; SV, single ventricle; SVC, superior vena cava; TA, tricuspid valve atresia; TCPC, total cavopulmonary connection; TGA, complete transposition of the great arteries.

術式は Lateral tunnel が 1 例、8 例が extracardiac TCPC であった。人工血管のサイズは全症例で 16mm であった。造影検査ではすべての症例においてフェネストレーションやシャントは確認できなかった。1 症例が左横隔神経麻痺と両側上大静脈を合併し、1 症例では左肺動脈狭窄を合併していた。4 症例は利尿剤を、5 症例は肺血管拡張薬を、4 症例はアンジオテンシン転換酵素阻害薬を、3 症例はジギタリスを、1 症例は β ブロッカーを内服していた。すべての患者の両親からインフォームドコンセントを得ており、また本研究は北里大学・北里大学病院倫理委員会の承認を得たうえで行った (C09-68)。

<カテーテル検査>

カテーテル検査は、ケタミンとチオペンタールにより、自発呼吸は残す程度の軽度の全身麻酔下で施行した。上下大静脈、左右肺動脈において、ComboWire (Volcano Co.)を用いて血管内の圧・流速を同時計測した。肺動脈におけるデータは、第 1 分岐の近位側で計測した。下大静脈でのデータは、肝静脈の合流部より頭側で計測した(図 18)。得られたデータは ComboMap System (Volcano Co.)によりデジタルデータへ変換した。上下大静脈、左右肺動脈の血管径はカテーテル検査の造影検査の正面像より計測した。心室内圧の測定と、造影剤を用いた心室容積計測も同時に行った。

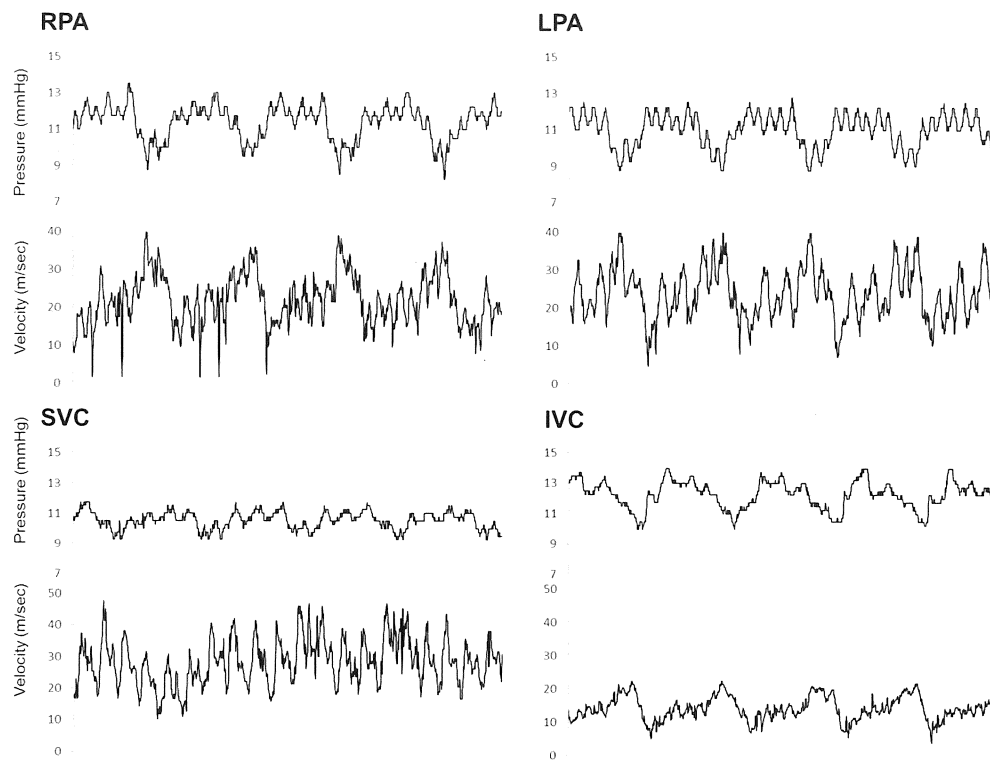


図 18 Fontan anastomosis での圧・流量同時計測

<計算方法>

EL は以下に示すように、全圧(total pressure: TP)に基づいて定義した。

$$TP = P + \frac{1}{2}\rho v^2$$

$$EL = \sum Q_i (P_i + \frac{1}{2}\rho v_i^2) - \sum Q_o (P_o + \frac{1}{2}\rho v_o^2)$$

(ρ 、 Q 、 P 、 v は、それぞれ血液粘性、血流量、血圧、血流速度を表す。また、 i は SVC、IVC による流入路を表し、 o は RPA、LPA の 流出路を表す^{25, 26, 28。})

圧・流速は20心拍分を測定した。流量Qは、流速とシネ画像から得られた血管の断面積の積をもとに算出した。血管の断面積は、肺動脈においては血管の断面が正円であると仮定して、カテーテル検査で得られた造影の正面像で計測した血管径をもとに計算した。一方で上下大静脈においては血管断面は楕円であると仮定して、造影検査の正面像、側面像より得られた血管径より計算した。

流入するエネルギーは以下のように定義した。

$$\text{Inlet energy} = \sum Q_i (P_i + \frac{1}{2} \rho v_i^2)$$

Fontan anastmosis でのエネルギー効率を定義するために、われわれは EL/inlet energy を定義した。すべての計算はデジタル変換した圧・流速データをもとに行い、計算自体は MATLAB (The MathWorks, Natick, MA) という、数値プログラムコンパイラを用いて行った。

<心機能>

収縮機能の評価として、等容収縮期の $\max dp/dt$ (Sdpdt)、造影検査で得られた心室駆出率(ejection fraction: EF)、心拍出量(Qs)を求めた。一方で拡張機能の評価として、等容拡張期の $-dp/dt$ (Ddpdt) と時定数 tau、拡張末期圧(EDP)を用いた。これらのデータは、通常のカテーテルデータから得られる心室内圧曲線から求めた。

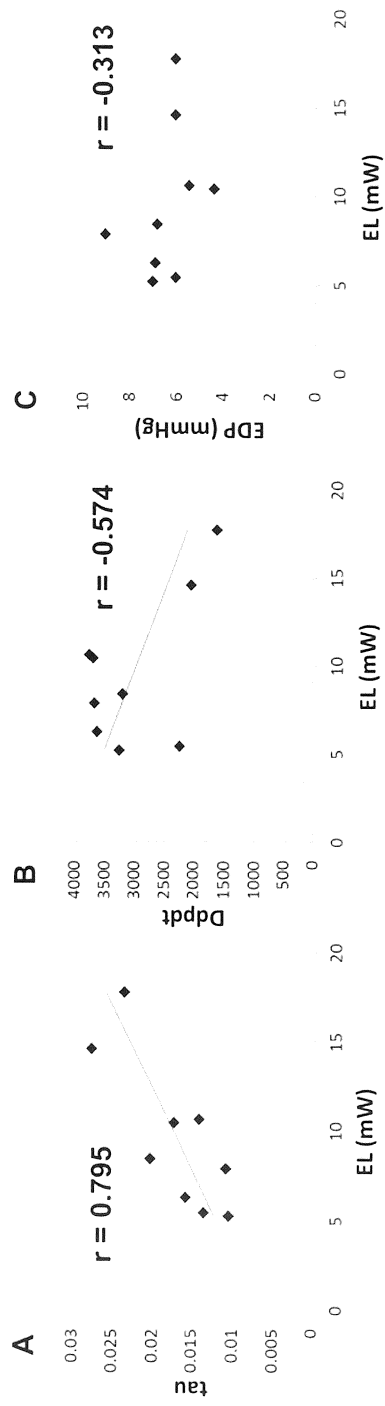
基本的な臨床データとして、カテーテル検査をもとに、肺動脈楔入圧(PAWP)、中心静脈圧(CVP)、肺動脈血流量(Qp)、肺血管抵抗(PVR)、体血管抵抗(SVR) 、

動脈内酸素分圧(SpO_2)、静脈内酸素分圧を求めた。我々は、Excel software を用いて、実測の EL とこれらのデータとの相関を調べた。

3-3. 結果

EL の実測値は、 $9.66 \pm 8.50 \text{ mW}$ (range 5.26 to 17.78 mW)であった。左肺動脈狭窄を有する症例が最も高い EL を記録した(17.78 mW) (Case 2)。横隔神経麻痺と両側上大静脈を有する症例が、2 番目に高い EL を記録した(14.62 mW) (Case 4)。この患者において、左肺動脈狭窄での圧較差は 5 mmHg であった。Inlet energy に対する EL の割合は $17.7 \pm 9.4 \%$ (range 6.8 to 36.6%)であった。肝機能障害、蛋白漏出性胃腸症、血栓症を有する症例はなかった。臨床データと EL の値は表 3 にまとめた。表 4 に、EL と心機能データとの相関を示した。EL/inlet energy との相関も同様に示した。EL は Sdpdt と有意な相関を示したが($r = 0.842$)、EF($r = 0.384$)や Qs ($r = -0.034$) とは相関を示さなかった(図 19)。EL は時定数 tau とは有意な相関を示し($r = 0.795$)、Ddpdt と弱い相関を示した($r = -0.574$)。これらの結果は、EL と拡張機能の相関を意味すると考えられた。しかしながら、EL と EDP とは相関を示さなかった($r = -0.313$)。EL と EL/inlet energy はそのほかのパラメータ、つまり PAWP, CVP, Qp, PVR, SVR, SaO_2 , SvO_2 とは相関を認めなかった(表 4)。

Diastolic Function



Systolic Function

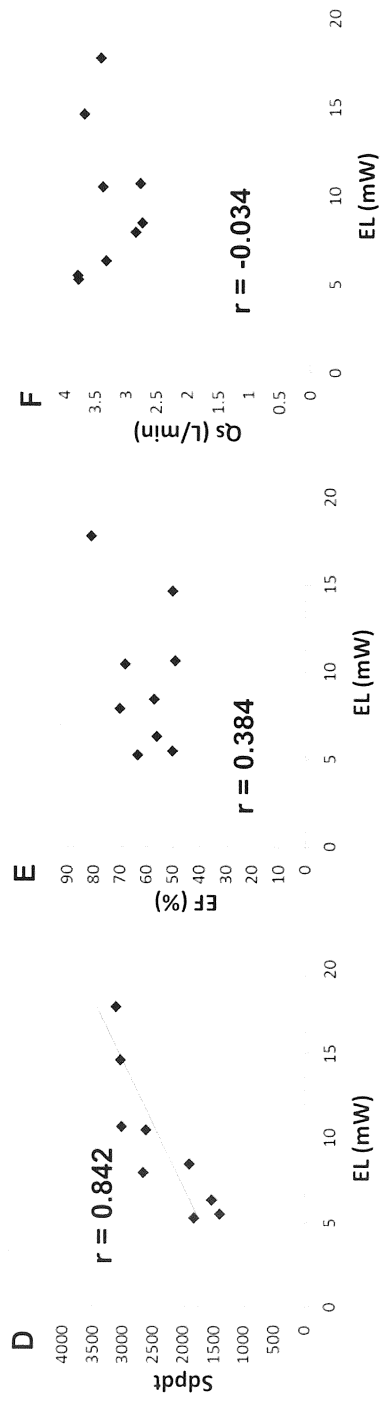


図 19 EL と心機能データの関係

表 4 Correlations Between EL and Cardiac Functional Parameters

Cardiac functional parameter	EL		EL/inlet energy	
	R	p Value	R	p Value
Inlet energy	-0.214	NS	-0.658	NS
Sdpdt	0.842	0.004	0.764	0.016
Ddpdt	-0.574	NS	-0.360	NS
Time constant tau	0.795	0.010	0.868	0.002
EF	0.385	NS	0.0252	NS
EDP	-0.628	NS	-0.398	NS
PAWP	-0.537	NS	-0.240	NS
CVP	-0.004	NS	0.175	NS
Qp	0.070	NS	0.109	NS
Qs	-0.034	NS	-0.060	NS
PVR	0.132	NS	0.028	NS
SVR	-0.190	NS	-0.006	NS
SaO ₂	-0.346	NS	0.135	NS
SvO ₂	-0.005	NS	0.135	NS

CVP indicates central venous pressure; Ddpdt, the max $-dp/dt$ during the isovolumic diastolic phase; EDP, end diastolic pressure; EF, ejection fraction; EL, flow energy loss; NS, non-significant; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; Qp, pulmonary blood flow; SaO₂, hemoglobin oxygen saturation; Qs, systemic blood flow; Sdpdt, max dp/dt during the isovolumic systolic phase; SpO₂, arterial oxygen saturation; SvO₂, venous oxygen saturation; SVR, systemic vascular resistance.

3-4. 考察

EL はこれまでコンピュータシミュレーションを用いた研究で深く議論され、術後の循環の効率表す重要なパラメータであると考えられてきたが^{16, 24-28}、実際に Fontan 循環で EL を測定した報告は存在しなかった。したがって、Fontan 循環の構造的特徴が EL に影響を与えるかどうかは、いまだ明らかにされていない。また、EL が心機能や Fontan 術後患者の予後に与える影響も明らかにされていない。本研究でわれわれは、EL を同時計測した圧・流速データをもとに計算し、Fontan 循環の構造が EL に与える影響を明らかにし、さらに EL が心機能に与える影響を明らかにすることを試みた。

Fontan anastomosis での EL の特徴は、おもに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。Fontan の手術の種類によって 6.9 mW から 42.9 mW と、EL が大きく変わることも報告されている²⁴。われわれの研究での EL の結果は 9.66 ± 8.50 mW であり、以前の報告に比して妥当な値であった。過去のコンピュータシミュレーションを用いた報告に比べて、本研究では同時計測した圧・流量をもとに様々な仮定をすることなく EL を導き出すことができた。さらに、肺血管や静脈には血管弾性が存在し、さらには肺血流には呼吸および心拍に伴う変動が存在するが、シミュレーション研究では考慮しきれなかったこういった条件も、本研究では十分に反映できている。したがって、確かに実測に伴う測定誤差は避けられるものではないが、本研究は以上の点でこれまでのコンピュータシミュレーション研究より有利であり、真の EL の値を得ることができたと考えられる。本研究はまた、inlet energy に対する EL の割合が 6.8% から 36.6%であることを明らかにした。したがって、Fontan anastomosis での EL は決して無視することのできないものであり、十分に Fontan 患者の循環動態に

影響を与えて、さらには Fontan 患者の予後を左右する可能性があると考えられる。

本研究では、左肺動脈狭窄を示した症例(Case 4)で最も高い EL を記録した。過去のシュミレーションを用いた研究で板谷らが示したように、肺動脈狭窄は圧較差を生み、結果として大きな EL を生み出すものと考えられる²⁶。さらに、Pekkan らは肺動脈を拡張する治療が循環動態を改善する可能性を報告している³³。したがって、肺動脈を拡張させる手術やバルーンを用いた拡張術は圧較差を減少させ、EL を低下させ、結果として循環動態を改善させる可能性があると考えられる。

両側上大静脈と横隔神経麻痺を有する症例(Case 2)では、2 番目に高い EL を記録した。Whitehead らは、上下大静脈からの両側肺動脈への血流分配の程度が EL に大きな影響を与えると報告した^{25,28}。両側上大静脈が円滑な血流分配を障害し、結果として高い EL が生み出されている可能性がある。この患者はまた、左横隔神経麻痺を合併しており、本合併症が肺血流を非効率的にしている可能性がある。Fontan 患者において、静脈還流における呼吸の影響は極めて重要であることはこれまで示されてきた^{34,35}。したがって、横隔神経麻痺は非効率的な血流を生み出し、Fontan anastomosis で高い EL を生み出している可能性がある。Fontan 手術の術式の違いに伴う EL の差異については、Bove らが Lateral tunnel で EL が低いことを報告した²⁴。本研究では Lateral tunnel とそのほかの術式で明らかな EL の差異は認められなかったが、この点を明らかにするためにはさらなる症例数の蓄積が必要である。

EL の全身の循環動態への影響を評価するために、われわれは EL と心機能を表す各パラメータとの相関関係を調べた。Fontan 術後患者ではエコーウィンドウが悪いため、カテーテルで得られる心機能パラメータがエコーで得られるパ

ラメータより正確であると考えられるため、本研究では心機能パラメータとしてカテーテル検査で得られたものを用いた。まず、収縮機能を表すパラメータに関しては、EL は Sdpdt と有意な相関を示したが($r = -0.842$)、よりグローバルな指標である EL($r = 0.384$)や Qs($r = -0.034$)とは相関関係になかった(図 18)。本研究では、心機能低下を認める 3 症例に投与されていたジギタリスが Sdpdt に影響を与えている可能性が高い。つまり、ジギタリスを投与されていた 3 症例ジギタリスを投与されていた 3 症例では、他の 6 症例に比して、Sdpdt は高かった(2928 ± 266 vs 2055 ± 645 mmHg/s)。さらに、これら 3 症例において、EL はほかの 6 症例に比して高かった(14.3 ± 3.7 vs 7.4 ± 2.0 mW)。したがって、本研究からは EL が直接、収縮機能と関連していると結論付けることはできない。EL と収縮機能の関係をより客観的に正確に示すには、より多くの症例でジギタリスの EL への影響を明らかにする必要がある。

次に、拡張機能を表すパラメータに関しては、EL は時定数 tau と有意に相関し ($r = 0.795$)、Ddpdt と弱い相関を示した($r = -0.574$) (図 18)。しかしながら、EL は EDP とは相関しなかった($r = -0.313$)。Ddpdt と時定数 tau は拡張機能の中でも弛緩能を反映し、EDP は心室 stiffness を反映するといわれている。したがって、これらの結果は、EL が心室の弛緩能に影響を及ぼしている可能性を示唆している。Norwood 術後患者において、EL は心室にとって負荷になっているとの報告があり³⁶、Fontan 循環についても、右心室がないために、Fontan anastomosis での EL が主心室の後負荷になっている可能性がある。

過去の報告では、2 心室患者に比べて単心室患者では、収縮能は同等であり、心室 stiffness も同等であるが、弛緩能は低下していることが示されている^{30, 31}。本研究のデータから、EL が心室の弛緩能を低下させている重要な因子である可能性が示された。しかしながら、Fontan 循環の心機能は、基礎疾患、主心室、

薬剤投与、心筋の特徴、Fontan 手術術式や、Fontan 手術前の手術など、多くの因子に影響を受けている。本研究は、手術時期、カテーテル時期に関しては一致しているものの、患者の特徴、基礎疾患などには多様性を含んでおり、それらの多様性が心機能を大きく左右している可能性がある。したがって、より多くの患者での検討が、結論を出すためには必要であると考えられる。さらには、EL は継続的に心負荷になると思われるため、EL の中長期的な予後に影響を及ぼす可能性がある。したがって、EL の中長期的な影響に関しても検討が必要であり、今後の研究課題である。

3-5. 研究の限界

本研究の限界の 1 つ目は、本研究は鎮静下の臥位で計測を行ったため、体位の影響や muscular pump の影響が十分に検討されていないことである。Marsden らは、コンピュータシミュレーションを用いた研究で、運動の影響を考慮に入れるべきとしており¹⁶、muscular pump の影響を明らかにするためには異なったアプローチをする必要があると考えられる。そのほかの研究限界としては、計測、特に流速測定に関する測定誤差があげられる。流速の計測は、流量の計算のために 1 点のみで計測した。流速の計測する点はシネ画像で測定ポイントが血管の中央であることを確認しさらに血管内での流速の違いも考慮に入れた。他の限界点は、統計学的な結論を示すうえでは患者数が少ないことである。さらに、左肺動脈狭窄の 1 例、両側上大静脈と横隔神経麻痺を有する 1 例では、高い EL が記録されたが、合併症が EL にどのような影響を与えるかを明らかにするためには、より多くの症例数が必要である。しかしながら、実際に EL を計測することができる本法は、いままでのコンピュータシミュレーション研究で

存在していた多くの研究限界を解決させた点で、今後の継続研究により Fontan 循環のさらなる理解が進む可能性がある。

3-6. 結論

われわれの知る限り、本研究は Fontan anastomosis で実際に EL を測定した初めての研究である。本研究では、Fontan anastomosis の構造や合併症が EL を左右することを示し、EL を最小化するような術式の工夫が Fontan 患者の予後を改善させる可能性を示した。また、本研究は EL と弛緩能との関係を示したが、本研究は症例数が少ないため、さらに多くの症例で中長期的な評価が必要である。

Chapter 4

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

4-1. 背景

エネルギー損失(Energy Loss: EL)はエネルギー効率を表現するパラメータであり、これまで多く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。これまでの研究では、EL を低下させる試みが主になされる中、Garcia らは EL を実際に臨床に応用しようと試みた³⁷。彼らは大動脈弁狭窄の症例において、大動脈弁輪面積と大動脈断面積から計測される、その狭窄病変での EL を推定する EL Index (ELI)という新たなパラメータを提唱した。その後、Bahlmann らは ELI に基づいて大動脈弁狭窄症例を軽症例と重症例に分けて後方視的に検討して、ELI の予後因子としての有用性を報告した³⁸。

この Bahlmann らの研究は、ELI が価値のあるパラメータであることを示したという意味でとても有用な研究であり、さらに大動脈弁にとどまらず自由に設定した領域で、しかも EL 自体を測定できれば、心負荷を測定できる可能性があることを示唆している。近年、板谷らによって vector flow mapping (VFM)エコーの技術が確立された。VFM エコーでは、エネルギー散逸に基づいて、EL を直接、測定することができる³⁹。さらにわれわれは、VFM による EL 計測は弁狭窄病変における評価において有用であることを示した⁴⁰。しかしながら、VFM により測定された EL が実際にどのような特徴を有するのか、詳細に検討された報告はない。

本研究では、心室中隔欠損症(VSD)は容量負荷の心室への影響を評価するには

もっともシンプルな疾患であるので、VSD 症例の左心室内での EL を評価し、EL のパラメータとしての特徴を明らかにすることとした。本研究の目的は、VSD 乳児症例において心室内 EL を計測し、容量負荷と EL の関係を解析し、心室内 EL の特徴を明らかにすることである。

4-2. 方法

<患者背景>

VSD を有する 14 症例に、VFM エコーとカテーテル検査を同時期に施行した。研究期間は 2013 年 4 月から同年 12 月である。われわれはできるだけ患者背景を統一させるため、症例は乳児に限った(age; 1.0 ± 0.3 years old, 10 males and 9 females)。患者の体表面積は、 $0.32 \pm 0.09 \text{ m}^2$ であった。動脈管開存症や心房中隔欠損症を有する症例は除外した。

<エコー>

VFM 解析が可能なエコー、F75 (Hitachi Aloka Co. Tokyo, Japan)を用いて心尖部 3 腔像を得て、左心室内 EL を計測した(図 20)。われわれは、短軸像から左室拡張期径(left ventricle diastolic diameter: LVDd)、左室収縮期径(left ventricle systolic diameter: LVDs)、左室駆出率(ejection fraction: EF)を得た。さらに、それらに基づいて、左室拡張末期容量(left ventricular end-diastolic volume: LVEDV)、左室収縮末期容量(left ventricular end-systolic volume: LVESV)、左室駆出量(systolic volume: SV)、さらに fractional shortening (FS)を計算した。また僧房弁通過血流波形から E 波高、A 波高、E/A、Tei Index を得た。

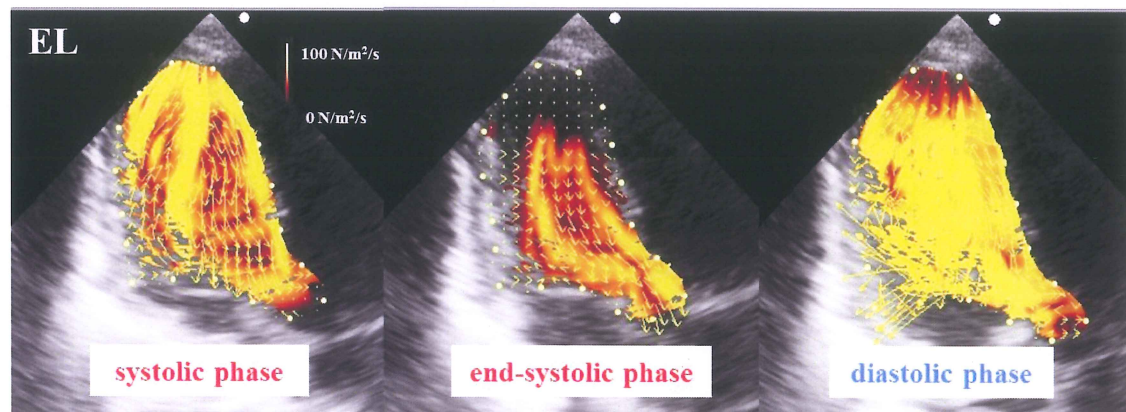


図 20 心室内 EL の測定

<カテーテル>

カテーテル検査では、左室拡張末期圧(left ventricular end diastolic pressure: LVEDP)、肺動脈楔入圧(pulmonary arterial wedge pressure: PAWP)、平均体血圧(mean systolic blood pressure: mean SBP)、平均肺動脈圧(mean pulmonary blood pressure: mean PAP)、そして肺動脈圧/体血圧 (PAP/SBP)を得た。われわれはまた、肺血流量 (Qp)、体血流量 (Qs)、肺体血流比 (Qp/Qs)、肺血管抵抗(pulmonary artery resistance: Rp), 体血管抵抗(systemic artery resistance: Rs)、肺体血管抵抗比 (Rp/Rs)を得た。シネ画像からも、LVEDV、LVESV、EFを得た。加えて、血液検査から心室負荷の指標として brain natrium peptide (BNP)を得た。本研究は、北里大学病院の倫理委員会の承認を得ており、また患者の家族からインフォームドコンセントを得た。

4-3. 結果

EL は収縮期に小さなピークを形成し(systolic EL; ELS)、拡張期に大きなピークを形成した(diastolic EL; ELD) (図 21)。我々は ELS と ELD を体表面積で除して、それぞれ ELS index (ELSI)、ELD index (ELDI) とした。

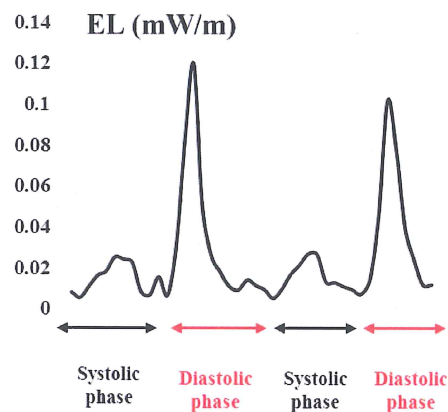


図 21 VSD の心室内 ELD

まず、図 22 に示す通り、ELDI は Q_p/Q_s と良好な正の相関関係にあった($r=0.706$, $p<0.01$)。

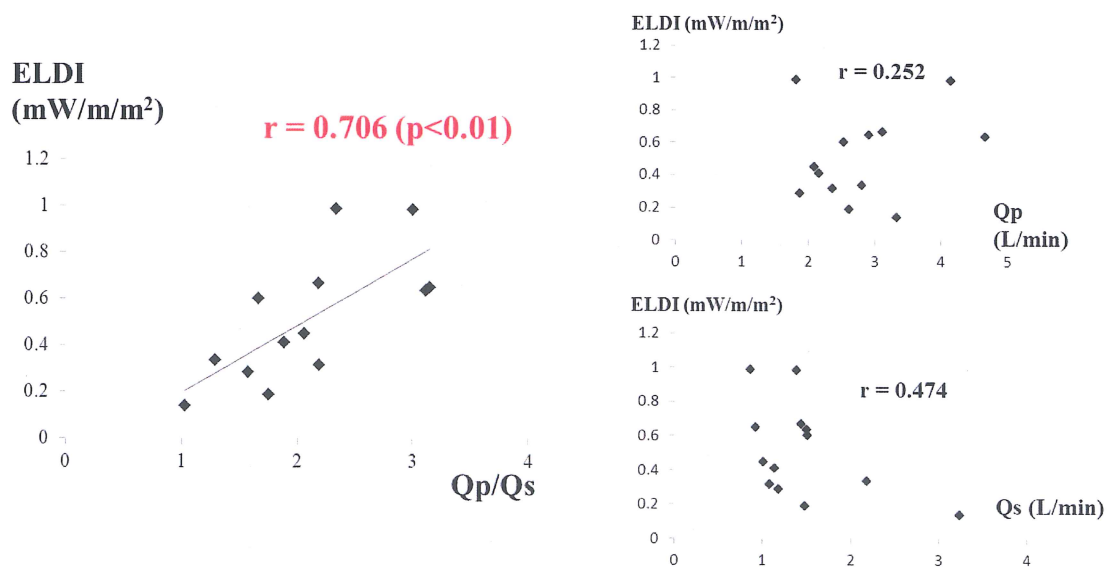


図 22 ELDI と Q_p/Q_s の関係

さらに図 23 に ELDI と R_p 、 R_s 、 R_p/R_s との関係を示した。ELDI は R_p とは有意な相関を認めなかった($r=0.455$)が、 R_s とは有意な負の相関にあり($r=-0.555$, $p<0.05$)、 R_p/R_s とは良好な正の相関を認めた($r=0.712$, $p<0.01$)。

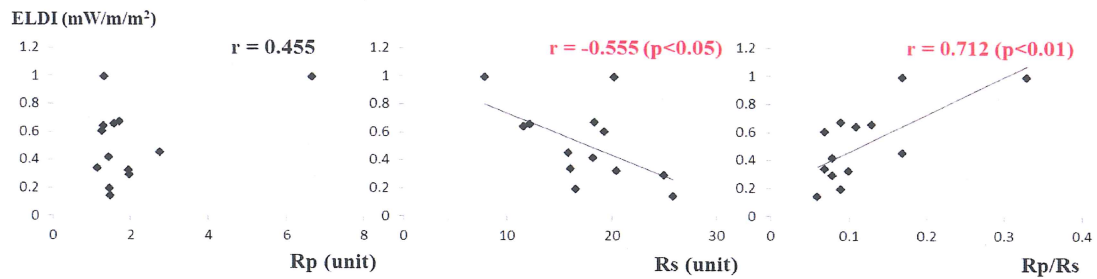


図 23 ELDI と血管抵抗との関連

次に、図 24 には ELDI と PAP、SBP、PAP/SBP との関係を示した。ELDI は PAP と有意な正の相関を示した($r=0.684$, $p<0.02$)。また、SAP とは有意な負の相関を示し($r=-0.624$, $p<0.02$)、結果、PAP/SAP とは極めて強い正の相関が得られた($r=0.846$, $p<0.01$)。

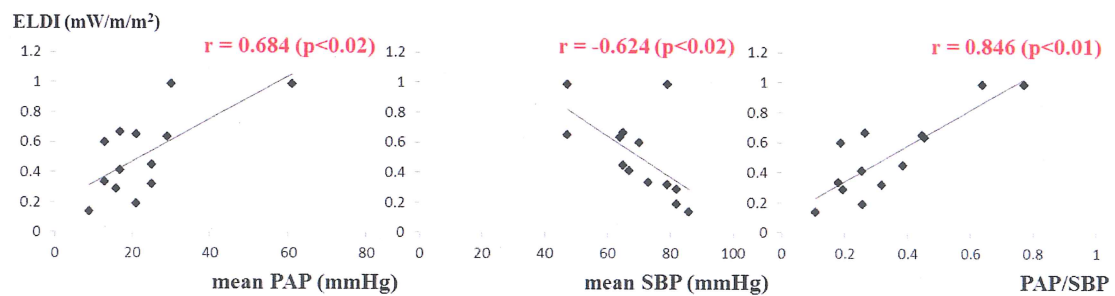


図 24 ELDI と血管内圧の関係

図 25 には左房圧を反映するとされる PAWP と、EDP ($r=-0.601$, $p<0.05$)との ELDI ($r=0.735$, $p<0.01$)の相関を示した。ELDIはPAWPと有意な正な相関にあり、EDP とも有意な相関を示した。

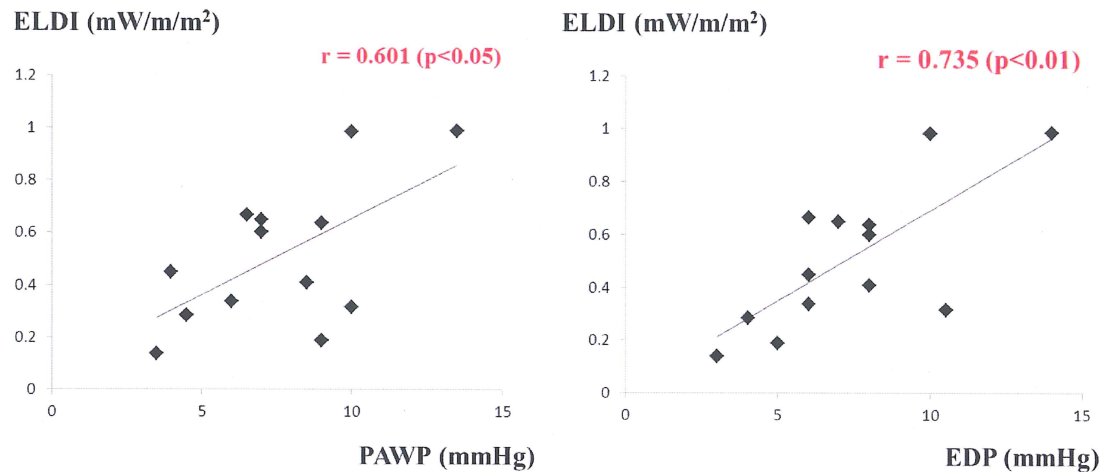


図 25 ELDI と左房圧との関連

また、ELDI は BNP と極めて強い正の相関にあった($r=0.848$, $p<0.01$) (図 26)。ただし、BNP は ELDI の増大に比して 2 次関数的に増大する傾向にあり、その変曲点は Q_p/Q_s で 1.7 に相当した。

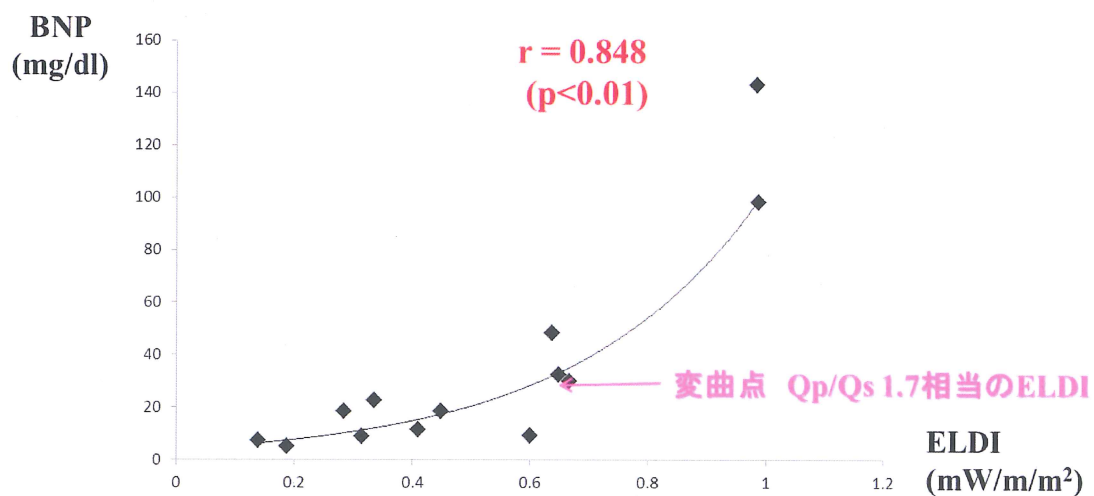


図 26 ELDI と BNP の関連

表5にはELDI、ELSIと各パラメータの相関係数を示した。上記に示した通り、ELDIはQp/Qs、Rs、Rp/Rs、PAP、SAP、PAP/SAP、PAWP、EDP、BNPと相関関係にあった。一方で、ELSIとほかのパラメータの間には相関関係は認められなかった。

ELDI Indexと各種パラメータとの相関				ELSI Indexと各種パラメータとの相関			
Cathe	p	ECG	p	Cathe	p	ECG	p
Qp	0.252	LVDd	0.216	Qp	-0.260	LVDd	-0.118
Qs	-0.474	LVDs	0.228	Qs	-0.457	LVDs	-0.232
Qp/Qs	0.706	IVS	0.175	Qp/Qs	0.309	IVS	-0.132
Rp	0.455	PW	-0.163	Rp	0.228	PW	0.038
Rs	-0.555	EF	-0.149	Rs	-0.159	EF	0.230
Rp/Rs	0.712	EDV	0.133	Rp/Rs	0.302	EDV	-0.171
LVEDV	-0.232	ESV	0.201	LVEDV	-0.306	ESV	-0.240
LVESV	-0.246	SV	0.086	LVESV	-0.526	SV	-0.127
LV%nl	0.553	FS	-0.077	LV%nl	0.353	FS	0.258
EF	0.060	E	-0.090	EF	0.485	E	-0.153
EDP	0.735	A	0.239	EDP	0.489	A	-0.333
PAWP	0.601	E/A	-0.241	PAWP	0.344	E/A	0.210
Mean SAP	-0.624	Tei index	0.051	Mean SAP	-0.356	Tei index	-0.131
Mean PAP	0.684	BNP	0.848	Mean PAP	0.277	BNP	0.238
PAP/SAP	0.848			PAP/SAP	0.362		

表5 ELと各パラメータの関係

4-4. 考察

まず、ELDIがQp/Qsと良好な正の相関関係にあったことから、拡張期の心室内ELは容量負荷をよく反映していることが示された。VFMで測定される心室内ELはエネルギー散逸により計算されるが、容量負荷が大きければ大きいほど心室内容量は増大し、また流入血流速度も速くなりELが大きくなることは予想され、理論的にも十分な説明がつく。一方で、心室負荷の良い指標であるBNPとも良好な相関関係を認めたが、BNPはELDIの増加に対して2次関数的な増

加を認めた。これは、BNP は左室の容量負荷のみを反映するわけではなく、両心室および両心房の容量負荷さらには圧負荷を反映するためと考えられる^{41,42}。つまり、VSD のシャント量が少ないか中等度の症例では左室容量負荷のみであるが、シャント量の多い VSD (Q_p/Q_s の大きい VSD) では、肺高血圧を合併し、右室の圧負荷が加わり、BNP を相乗的に増大させている可能性がある。このように、BNP がグローバルな心負荷パラメータであるのに対して、ELDI は対象とする chamber の容量負荷のパラメータであることが示唆された。

ELDI と EDP や PAWP との間での相関関係は、容量負荷が大きければ、左室拡張末期圧も上昇するので、やはり ELDI とシャント量の増大を意味していると考えられる。さらに、シャント量が多ければ肺血管抵抗は増大し、体血管抵抗は減ずると報告されている。ELDI と R_s や R_p/R_s との関係も、ELDI が容量負荷を反映している裏付けである。

一方で、ELSI はどのパラメータとも相関関係にはなかった。われわれは、肺動脈弁狭窄の症例において、肺動脈狭窄という圧負荷が EL の増大の原因であった可能性を示した⁴⁰。したがって、心室内の流出路に狭窄を有する症例では ELS は高くなると推測される。しかしながら、本研究の 14 症例では左室流出路に狭窄を有する症例は存在しなかった。このように、ELSI のパラメータとしての意義は本研究では認められなかったが、他の疾患群での今後の検討が必要と考えられる。

本研究より ELDI の容量負荷マーカーとしての有用性が示された。エコーによる本パラメータの特徴として、コストがかからず、経時的なフォローアップが可能であることがあげられる。また、本法での EL の測定は決して左心室内という制限があるわけではなく、右心系、心房、大血管内でも可能である。VFM で

の EL による評価が臨床的に有用であることを証明するためには、今後の症例の蓄積が必要である。

4-5. 研究の限界

研究の限界の 1 つめに、EL 測定を行う際のエコーの Nyquist limit の設定にある。本研究ではカラードプラの反転が起こらないよう、80～100cm/s を Nyquist limit と設定したが、心室内では流速が遅すぎてこの条件では十分に拾いきれていない可能性がある。しかし、心室内血流の流速が遅い症例では、十分に低い EL が期待され、本研究で得られた相関関係に大きな影響はないと考えられる。

研究限界の 2 つ目には EL 測定境界の設定である。心室内の設定には、僧房弁から大動脈弁にかけての心室内としたが、心臓自体は動くのに対してこの境界設定は動かないため、測定中に測定境界にずれが生じていると考えられる。特に ELSI は左室流出路で大きい傾向にあり、正確な測定が行われていない可能性がある。

4-6. 結語

われわれは本研究を通して、VSD 症例の心室内 EL について検討を行い、拡張期のピーク値が心室容量負荷と有意な相関関係を認めた。これより、拡張期の心室内 EL は心室容量負荷の有用な指標である可能性が示された。

Chapter 5

研究 IV : Vector Flow Mapping による複雑心奇形の血行動態評価

5-1. 背景

Vector Flow Mapping (VFM)エコーは、研究 III に示したように EL の測定を可能にしたが、と同時に心室内や血管内での血流を、ベクトルや流線によって可視化することを可能にした。この技術の登場により、いままでは明らかにすることのできなかつた血流がより詳細に解析可能になった。この技術は様々な領域で応用される可能性を有しているが、複雑な血行動態を有している先天性心疾患の患児でも VFM により新たな真実が明らかとなり、また VFM 自体が新たな評価方法となって先天性心疾患患児の予後の改善に寄与する可能性がある。

本研究では複雑心奇形を有する先天性心疾患患児 2 症例の血流解析を行い、VFM の有用性を検討する。

5-2. 方法

北里大学病院にて出生し、複雑心奇形のため出生後に開心手術を要した 2 症例を対象とした。研究機関は、2013 年 6 月から同年 12 月である。1 症例目は兩大血管右室起始症(DORV)、大血管転位症(TGA)、大動脈縮窄症(CoA)、心室中隔欠損症(VSD)、動脈管開存症(PDA)を有する女児であり、2 症例目は DORV、肺動脈弁狭窄症、VSD を有する男児であった。2 症例において、手術前後での血行動態を VFM を用いて解析し、手術により血行動態の変化を明らかにした。エコーデータの集積には、F75 (Hitachi Aloka Co. Tokyo, Japan)を用いた。

5-3. 結果・考察

<症例 1>

児は出生直後よりチアノーゼを認め、DORV、TGA、CoA、VSD、PDA と診断された。生後 7 日に大動脈再建術および肺動脈絞扼術(pulmonary artery banding: PAB)を行ったが、その後も児は酸素 5L/min 下でも強いチアノーゼ(SpO_2 72%)を認めた。体重増加も 4.0g/day と不良であった。一方で、胸部レントゲン画像では、心胸郭比 64.1%と心拡大を認め、BNP 値も高値(413.9pg/ml)を認め、心不全の状態にあることが推測された。

本児において、血流ベクトルおよび流線は、肺静脈から還流する血流と下大静脈から還流する血流が心室中隔で明らかに衝突し、それぞれ再び肺動脈と大動脈にそれぞれ流出し、つまり心室中隔でのミキシングが悪いことが示された(図 27)。このミキシングの悪さがチアノーゼの原因であることが示唆された。また、心不全の原因の 1 つとしてチアノーゼがあると考えられ、このミキシングの悪さが心不全の 1 要因であることが考えられた。

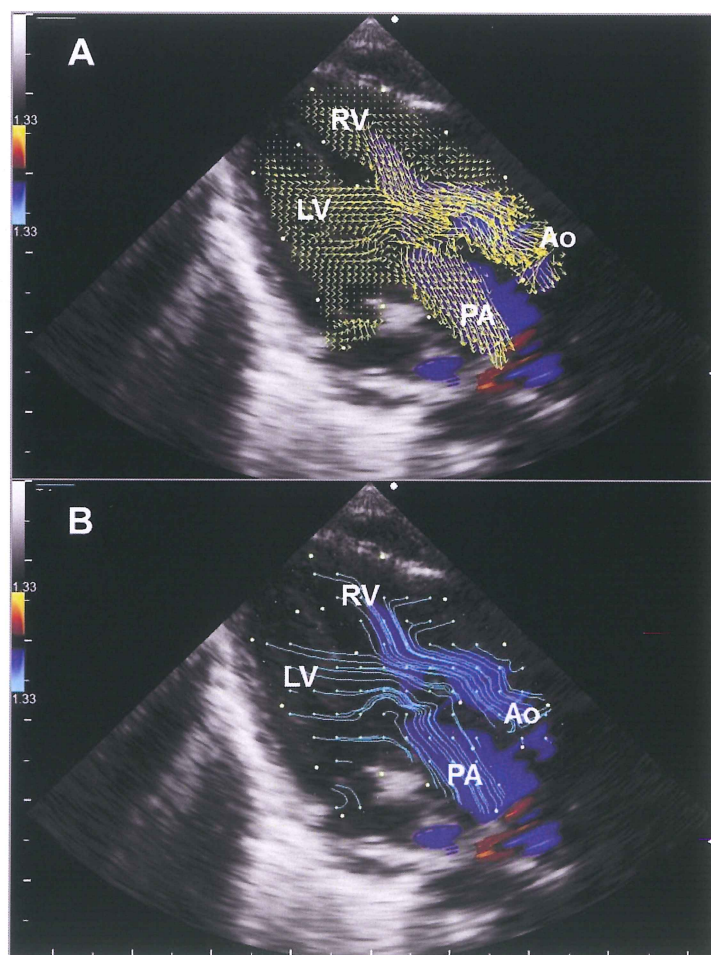


図 27 VSD における血流ミキシング

加えて、左室流出路では flow vector の加速が確認され、左室流出路狭窄が疑われた。EL 曲線は、収縮期に大きな EL を認め、左室流出路狭窄と PAB による肺動脈狭窄が原因であることが推測され、これらによる心室への圧負荷が心不全のもう 1 つの原因であると考えられた(図 28)。

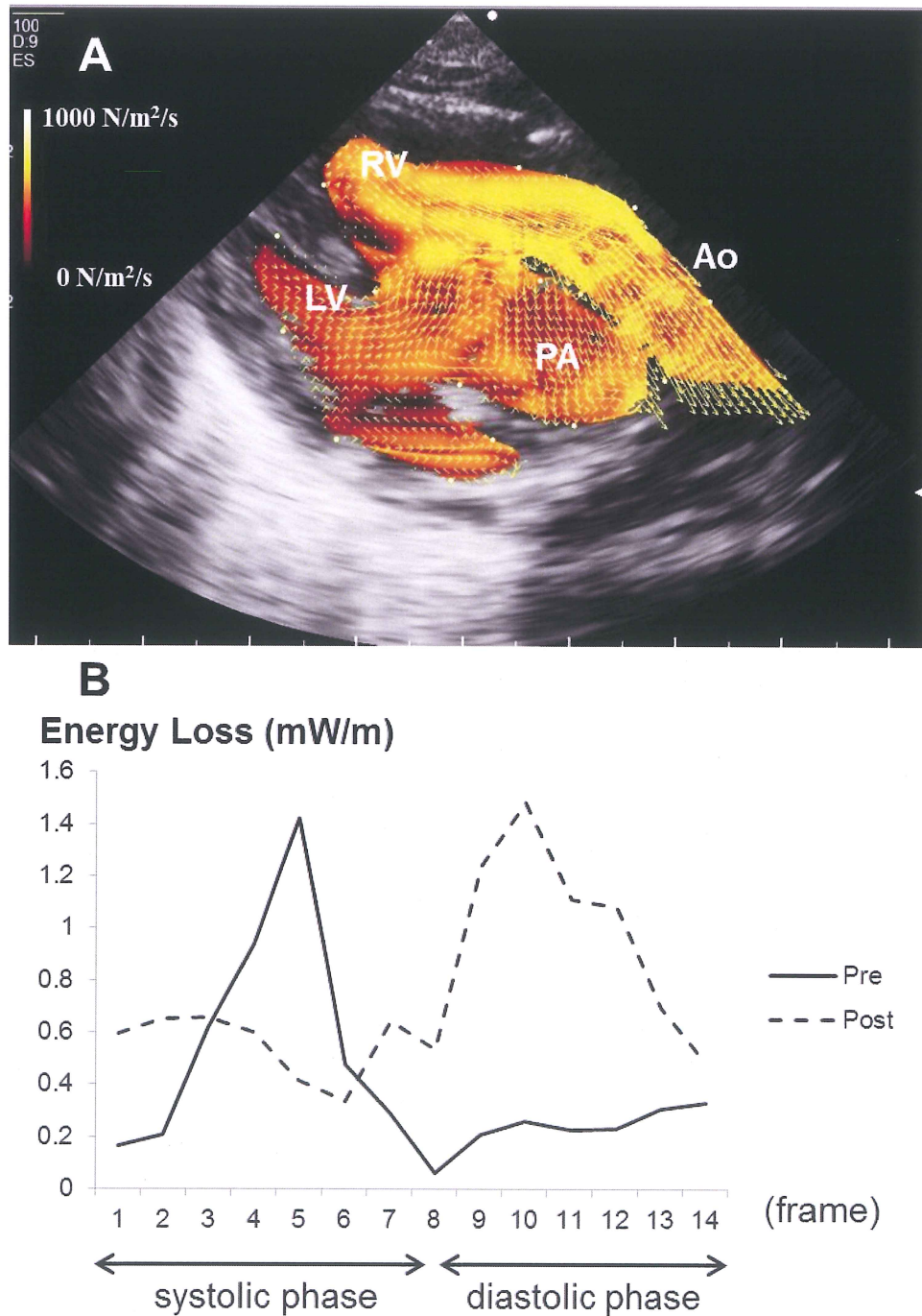


図 28 心室内 EL の変化

VFMエコーで得られたこれらの所見をもとに、われわれはDamus-Kaye-Stansel (DKS) 吻合を行い、RV-PA (a right ventricle to pulmonary artery) conduit 手術を施行した⁴³。術後、チアノーゼは改善し(SpO_2 86% [1L/min oxygen])、体重増加不良も改善した(10.0 g/day)。心拡大は軽快し(CTR 54.3%)、BNP 値も減少した(148.8 pg/ml)。収縮期の EL は術前に比して十分に低下した(図 28)。拡張期の EL は術後に増加したが、これは RV-PA により拡張期に心室内に逆流する血流が生じたことによる容量負荷が原因であると考えられた。以上、心不全症状やレントゲンでの心拡大、BNP 値はすべて軽快しており、このことから収縮期と拡張期の EL は分けて考え議論すべきであると考えられた。

<症例 2>

症例は生後 15 か月の児。DORV、VSD、肺動脈弁狭窄に対して、生後 8 か月時に心内修復術を施行した。しかしながら、術後より肺動脈弁の前尖の動きがエコー上で悪く、CT では狭窄後拡張を認めていた(図 29, 30)。

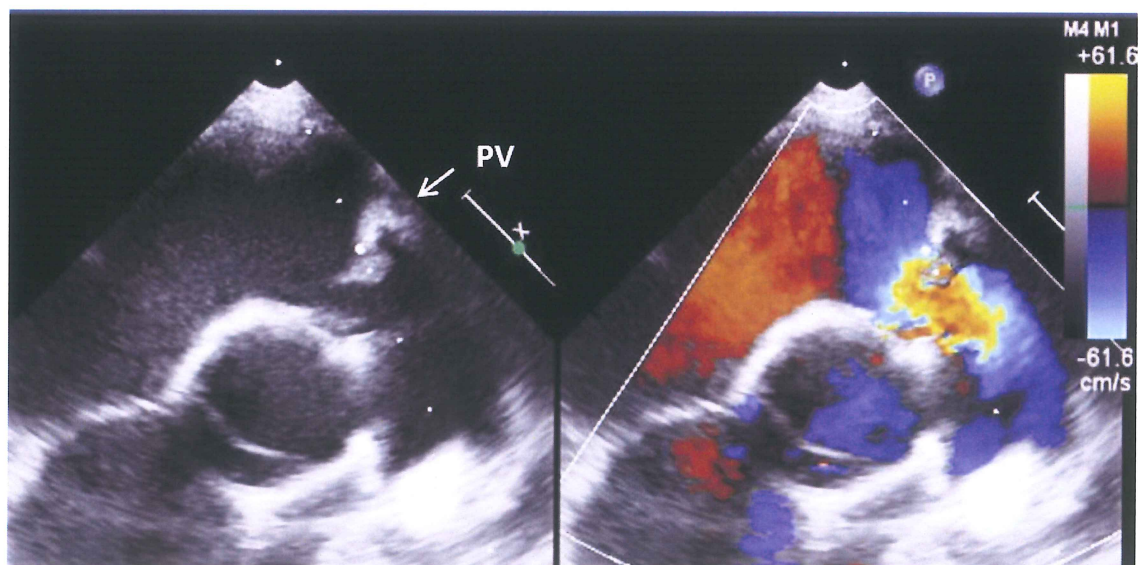


図 29 肺動脈弁の狭窄病変

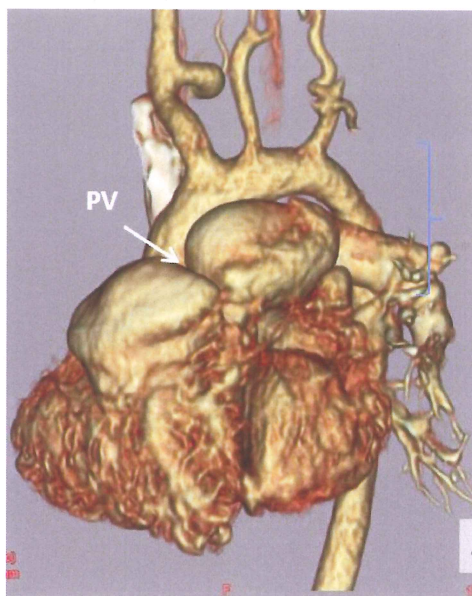


図 30 狭窄後拡張

我々は狭窄後拡張部の血流を解析する目的でVFMエコーにて主肺動脈の血流を解析した。flow vector による解析で、大きな渦流が肺動脈弁上で後壁から前壁へ向けて形成されているのが明らかになった(図 31)。

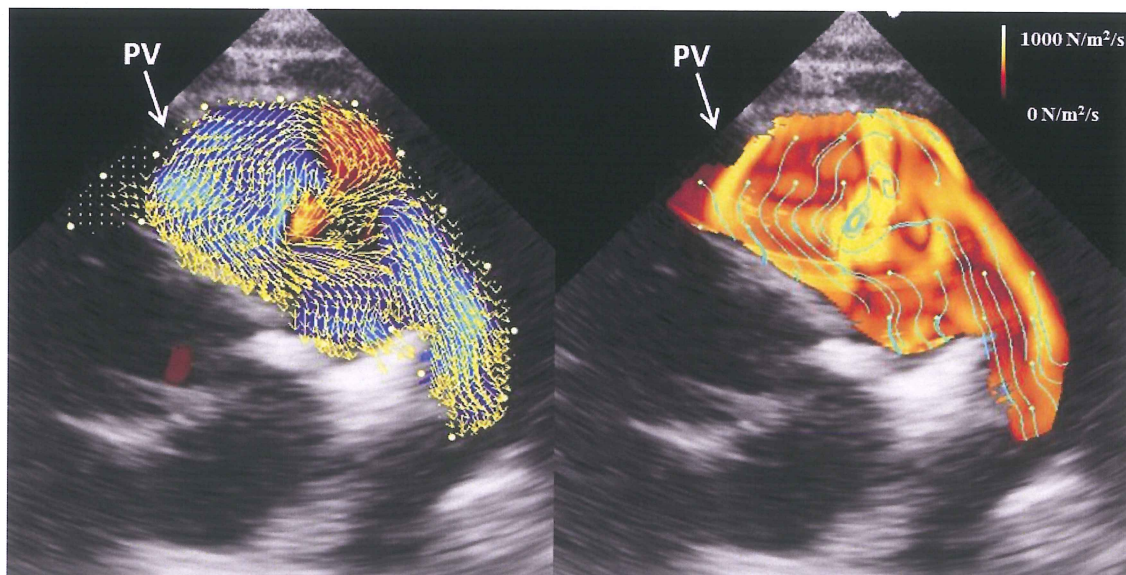


図 31 肺動脈弁上の渦流形成

また、同部位では弁前後で圧較差は認められなかったが、収縮期に大きな EL が確認された(図 31)。そのため commissurotomy による肺動脈弁形成を施行した。術後、渦流は消失し(図 32)、EL も低下した(図 33)。

以上のように、本症例において、VFM エコーは肺動脈弁狭窄における血流異常を可視化した。EL による弁狭窄の評価は、従来なされてきた圧較差の狭窄評価では評価できなかった心負荷を評価できる可能性があり、圧較差による評価にとって代わる可能性があると考えられる。

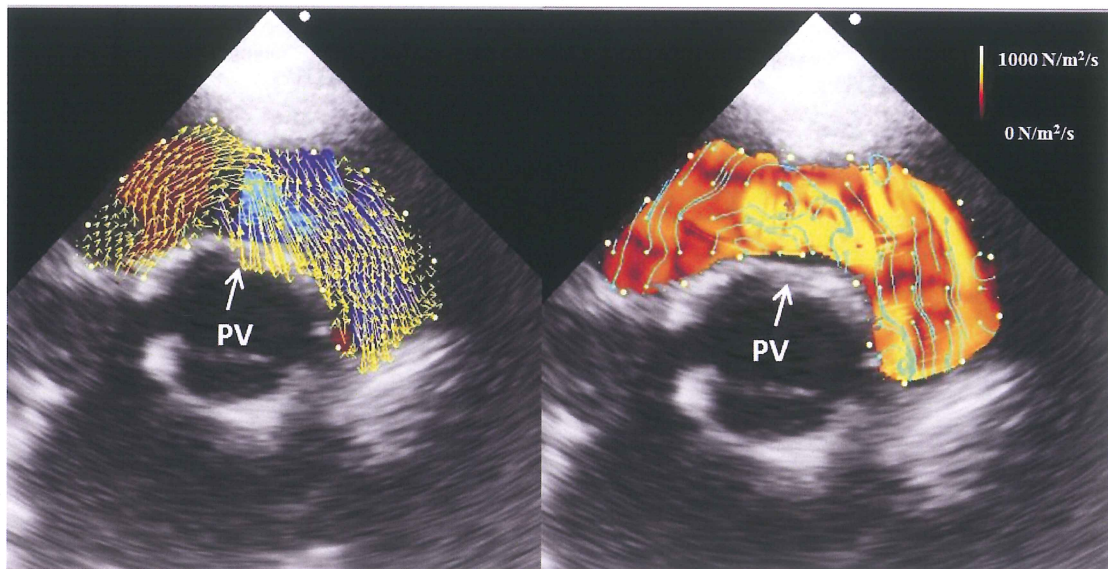


図 32 術後の肺動脈弁狭窄部

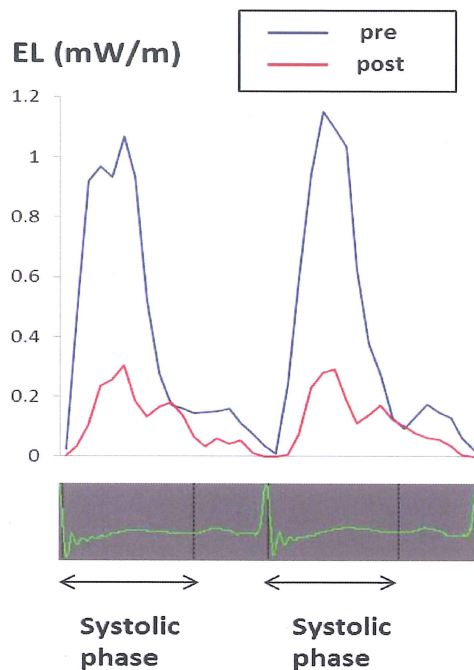


図 33 肺動脈弁形成手術に伴う EL の変化

5-4. 結語

VFM エコーは、従来のエコーやカテーテル検査、CT などの画像検査では評価することができなかった観点から、血流解析することが可能になった。EL は圧負荷、容量負荷の観点から血行動態の評価をする可能性があり、また flow vector や流線による評価は血流を可視化することで、いままで明らかにされてこなかった血行動態を明らかにする可能性がある。VFM エコーの臨床的有用性を明確にするためには、今後、様々な症例での症例蓄積が重要である。

Chapter 6

総括

先天性心疾患に臨床は、手術手技・器具の進歩による手術成績はもとより、抗心不全治療の進歩によって、劇的に進歩してきた。それに伴い、近年は遠隔期予後の改善という新たな課題がわれわれに突き付けられ、より詳細な病態生理についての研究が求められている。

一方で、先天性心疾患の原因の大部分を占めるのが血行動態の異常という見地から、近年革新的に進歩を続けているコンピュータシュミレーションを応用した研究も盛んに行われるようになってきた。これらの研究は、今までの研究では解析しきれなかった血行動態をものも見事にコンピュータ上で計算し、答えを導き出した。しかしながら、これらの研究は様々な仮定条件の上に成り立っており、やはり現実とは異なるのではないかという点は最大の弱点ともいえる。

そこで本研究では、コンピュータシュミレーション研究で用いられた数理的解析手法を、実際の臨床データを組み込むことで、われわれはより真理に近づこうと試みた。研究 I では、小児循環器科医にとって長年の解明しきれない課題である Fontan 循環の肺動脈血流を、フーリエ解析と Wave Intensity という数理的な手段を使って解析し、血流駆動力を明らかにすることができた。研究 II では、Energy Loss (EL) というしばしばコンピュータシュミレーション研究で持ち出されてきた物理量を実際に測定し、それらが Fontan 手術の吻合の構造や合併症によって規定され、さらに EL は心機能に影響を及ぼす可能性を提唱した。研究 III、IV では、VFM エコーという EL を実測できる新しいツールを用いて、心室内 EL

や弁狭窄前後の EL がどのような特徴を持っているのかを明らかにし、今後の EL の心負荷パラメータとしての有用性を提唱した。

しかしながら、症例数が少ないこと、臨床現場での有用性を示してはいないこと、VSD や Fontan 患者以外の心疾患での検証に乏しいことなど、本研究には限界がある。と同時に、これらの研究の限界は今後の研究課題であり、われわれが今後、取り組まねばならない課題であると理解している。

以上、われわれは本研究を通して Fontan 循環における呼吸の駆動力としての有用性を明らかにし、今後は Fontan 患者の呼吸機能に焦点をあてた臨床研究をより一層推し進めていかねばならない。また同時にわれわれは、いままではあくまでコンピュータシミュレーション上の物理量であった EL を臨床現場にはじめて持ち出すことに成功した。今後、Fontan 患者や VSD 患者のみならず、いままさに遠隔期合併症が問題になっているファロー四徴症をはじめとするほかの先天性心疾患においても EL に基づいた、先天性心疾患患児の生命予後および ADL を改善することができる Evidence を構築していきたい。

Chapter 7

今後の課題

われわれは本研究を通してまず、Fontan 循環における呼吸の駆動力としての重要性を明らかにした。このことから、良好な呼吸機能を維持することで、良好な循環が成立することが期待される。そこで、Fontan 患者に関する次の研究課題として、呼吸療法が臨床的にいかに良好な循環の確立に結びつくかを検討したいと考えている。

われわれはまた、臨床における Energy Loss (EL)の可能性を明らかにしたが、これまで圧負荷の指標と考えられてきた EL が容量負荷の良好な指標となりうる可能性が示せたことに本研究の大きな意義があったと考えている。この点で、EL は今後、いくつかの疾患の評価に有用であると考えられる。その代表疾患がファロー四徴症である。

近年、ファロー四徴症の遠隔期には、肺動脈弁逆流が高率に残存し、それが右室の容量負荷となり、不整脈や右心不全の原因になるとされる。しかしながら、逆流の評価は困難であり、人工弁置換術などの再手術の時期の決定に多くの小児循環器科医が苦勞してきた。そこで、EL による右室容量負荷の定量化が可能であれば、ELこそが再手術評価のための Golden standard になるのではないだろうかと考えている。

以上、今後はより一層臨床に即した研究を行い、先天性心疾患患児の予後を改善できるような臨床研究を目指す。

Chapter 8

謝辞

まず、研究全体を通してご指導いただいた小児科学の石井正浩教授と血流解析学の板谷慶一特任准教授に、この場を借りて深く御礼申し上げます。さらに、ご指導いただいた心臓血管外科学の宮地鑑教授、岡徳彦先生、小児科学の中畑弥生先生、木村純人先生、安藤寿先生をはじめ、お世話になったすべての先生方および医療スタッフの方々に感謝申し上げます。

Chapter 9

References

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26(3):240-8.
2. Cetta F, Feldt RH, O'Leary PW, Mair DD, Warnes CA, Driscoll DJ, et al. Improved early morbidity and mortality after Fontan operation: the Mayo Clinic experience, 1987 to 1992. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(2):480-6.
3. Mair DD, Puga FJ, Danielson GK. The Fontan procedure for tricuspid atresia: early and late results of a 25-year experience with 216 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):933-9.
4. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, Grigg LE, Ramsay JM, Wheaton GR, et al. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation*. 2007;116(11 Suppl):I157-64.
5. Baek JS, Bae EJ, Ko JS, Kim GB, Kwon BS, Lee SY, et al. Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors. *Heart*. 2010;96(21):1750-5.
6. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(5):1063-73.
7. Moons P, Van Deyk K, De Geest S, Gewillig M, Budts W. Is the severity of congenital heart disease associated with the quality of life and perceived health of adult patients? *Heart*. 2005;91(9):1193-8.

8. Harrison DA, Liu P, Walters JE, Goodman JM, Siu SC, Webb GD, et al. Cardiopulmonary function in adult patients late after Fontan repair. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(4):1016-21.
9. Penny DJ, Redington AN. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary blood flow after the Fontan operation: the role of the lungs. *Br Heart J.* 1991;66(5):372-4.
10. Redington AN, Penny D, Shinebourne EA. Pulmonary blood flow after total cavopulmonary shunt. *Br Heart J.* 1991;65(4):213-7.
11. Nakazawa M, Nakanishi T, Okuda H, Satomi G, Nakae S, Imai Y, et al. Dynamics of right heart flow in patients after Fontan procedure. *Circulation.* 1984;69(2):306-12.
12. Qureshi SA, Richheimer R, McKay R, Arnold R. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery flow after modified Fontan operation: importance of atrial contraction. *Br Heart J.* 1990;64(4):272-6.
13. DiSessa TG, Child JS, Perloff JK, Wu L, Williams RG, Laks H, et al. Systemic venous and pulmonary arterial flow patterns after Fontan's procedure for tricuspid atresia or single ventricle. *Circulation.* 1984;70(5):898-902.
14. Frommelt PC, Snider AR, Meliones JN, Vermilion RP. Doppler assessment of pulmonary artery flow patterns and ventricular function after the Fontan operation. *Am J Cardiol.* 1991;68(11):1211-5.
15. Fogel MA, Weinberg PM, Rychik J, Hubbard A, Jacobs M, Spray TL, et al. Caval contribution to flow in the branch pulmonary arteries of Fontan patients with a novel application of magnetic resonance presaturation pulse. *Circulation.* 1999;99(9):1215-21.
16. Marsden AL, Vignon-Clementel IE, Chan FP, Feinstein JA, Taylor CA. Effects of exercise and respiration on hemodynamic efficiency in CFD simulations of the total cavopulmonary connection. *Ann Biomed Eng.* 2007;35(2):250-63.

17. Ramsey MW, Sugawara M. Arterial wave intensity and ventriculoarterial interaction. *Heart Vessels*. 1997;Suppl 12:128-34.
18. Parker KH, Jones CJ. Forward and backward running waves in the arteries: analysis using the method of characteristics. *J Biomech Eng*. 1990;112(3):322-6.
19. Jones CJ, Sugawara M, Kondoh Y, Uchida K, Parker KH. Compression and expansion wavefront travel in canine ascending aortic flow: wave intensity analysis. *Heart Vessels*. 2002;16(3):91-8.
20. Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V, Stiller B, Ewert P, Abdul-Khaliq H, Lemmer J, et al. Paralysis of the phrenic nerve as a risk factor for suboptimal Fontan hemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(4):561-5.
21. Guz A, Innes JA, Murphy K. Respiratory modulation of left ventricular stroke volume in man measured using pulsed Doppler ultrasound. *J Physiol*. 1987;393:499-512.
22. Gentles TL, Gauvreau K, Mayer JE, Jr., Fishberger SB, Burnett J, Colan SD, et al. Functional outcome after the Fontan operation: factors influencing late morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114(3):392-403; discussion 4-5.
23. Gentles TL, Mayer JE, Jr., Gauvreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP, et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114(3):376-91.
24. Bove EL, de Leval MR, Migliavacca F, Guadagni G, Dubini G. Computational fluid dynamics in the evaluation of hemodynamic performance of cavopulmonary connections after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(4):1040-7.

25. Whitehead KK, Pekkan K, Kitajima HD, Paridon SM, Yoganathan AP, Fogel MA. Nonlinear power loss during exercise in single-ventricle patients after the Fontan: insights from computational fluid dynamics. *Circulation*. 2007;116(11 Suppl):I165-71.
26. Itatani K, Miyaji K, Nakahata Y, Ohara K, Takamoto S, Ishii M. The lower limit of the pulmonary artery index for the extracardiac Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(1):127-35.
27. de Leval MR, Dubini G, Migliavacca F, Jalali H, Camporini G, Redington A, et al. Use of computational fluid dynamics in the design of surgical procedures: application to the study of competitive flows in cavo-pulmonary connections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111(3):502-13.
28. Sharma S, Goudy S, Walker P, Panchal S, Ensley A, Kanter K, et al. In vitro flow experiments for determination of optimal geometry of total cavopulmonary connection for surgical repair of children with functional single ventricle. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1264-9.
29. Fogel MA, Weinberg PM, Hoydu A, Hubbard A, Rychik J, Jacobs M, et al. The nature of flow in the systemic venous pathway measured by magnetic resonance blood tagging in patients having the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114(6):1032-41.
30. Senzaki H, Masutani S, Ishido H, Taketazu M, Kobayashi T, Sasaki N, et al. Cardiac rest and reserve function in patients with Fontan circulation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2528-35.
31. Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(2):85-98.

32. Goldstein BH, Connor CE, Gooding L, Rocchini AP. Relation of systemic venous return, pulmonary vascular resistance, and diastolic dysfunction to exercise capacity in patients with single ventricle receiving fontan palliation. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1169-75.
33. Pekkan K, Kitajima HD, de Zelicourt D, Forbess JM, Parks WJ, Fogel MA, et al. Total cavopulmonary connection flow with functional left pulmonary artery stenosis: angioplasty and fenestration in vitro. *Circulation*. 2005;112(21):3264-71.
34. Hjortdal VE, Emmertsen K, Stenbog E, Frund T, Schmidt MR, Kromann O, et al. Effects of exercise and respiration on blood flow in total cavopulmonary connection: a real-time magnetic resonance flow study. *Circulation*. 2003;108(10):1227-31.
35. Hsia TY, Khambadkone S, Redington AN, Migliavacca F, Deanfield JE, de Leval MR. Effects of respiration and gravity on infradiaphragmatic venous flow in normal and Fontan patients. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III148-53.
36. Itatani K, Miyaji K, Qian Y, Liu JL, Miyakoshi T, Murakami A, et al. Influence of surgical arch reconstruction methods on single ventricle workload in the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011.
37. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand LG. Assessment of aortic valve stenosis severity: A new index based on the energy loss concept. *Circulation*. 2000;101(7):765-71.
38. Bahlmann E, Gerdtz E, Cramariuc D, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Wachtell K, et al. Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2013;127(10):1149-56.

39. Itatani K, Okada T, Uejima T, Tanaka T, Ono M, Miyaji K, Takenaka K.
Intraventricular flow velocity vector visualization based on the continuity equation and
measurement of vorticity and wall shear stress. *Jpn J Appl Phys.* 2013;52 07HF 16.
40. Honda T, Itatani K, Miyaji K, Ishii M. Assessment of the vortex flow in the
post-stenotic dilatation above the pulmonary valve stenosis in an infant using
echocardiography vector flow mapping. *Eur Heart J.* 2013 in press.
41. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al.
Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison
with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart
failure. *Circulation.* 1994;90(1):195-203.
42. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic
peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int.* 2003;45(3):249-54.
43. Ceithaml EL, Puga FJ, Danielson GK, McGoon DC, Ritter DG. Results of the
Damus-Stansel-Kaye procedure for transposition of the great arteries and for
double-outlet right ventricle with subpulmonary ventricular septal defect. *Ann Thorac
Surg.* 1984;38(5):433-7.