

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19385

研究課題名(和文) 容量負荷を伴う成人先天性心疾患の介入による右室の可逆性の検討

研究課題名(英文) Right ventricular reversibility in adult congenital heart disease patients with volume overload

研究代表者

坂本 一郎 (Sakamoto, Ichiro)

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：90616616

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：当初の予定から変更し、病態の単一性を重視し、心房中隔欠損症(ASD)を対象に、経皮的心房中隔欠損症閉鎖術前後での評価を行った。治療前後の評価を行えたのは40症例(男:女=9:31)で、平均年齢48歳、 $Q_p/Q_s=2.3$ であった。治療後1年の段階で、健常人と右室容量を心臓MRIと比較すると、ASD群はRVEDVI $=106\pm 3\text{mL/m}^2$ 、健常人はRVEDVI $=76\pm 7\text{mL/m}^2$ 、RVESVI $=58\pm 2\text{mL/m}^2$ 、健常人はRVESVI $=36\pm 4\text{mL/m}^2$ と有意に拡大が持続していた。右室駆出率はASD群で $46\pm 8\%$ 、健常人で $51\pm 8\%$ と有意にASD群で低下していた。

研究成果の概要(英文)：Transcatheter closure of atrial septal defect (ASD) reportedly improves right ventricular (RV) function in patients with ASD. However, it remains uncertain whether transcatheter closure normalizes enlarged RV and its function in adult patients with advanced ASD. The aim of this study is to investigate the long-term impact of transcatheter closure on RV volume and function using cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) in adult ASD patients. CMRI was performed at baseline and one-year after transcatheter ASD closure in 40 patients (Median age; 48 year-old; $Q_p/Q_s=2.3$). Ten age-matched healthy subjects were enrolled. The parameters of RV and LV were the followings: end-diastolic volume index (EDVI), end-systolic volume index (ESVI) and ejection fraction (EF). One-year after ASD closure, ASD patients showed larger RV volume than healthy subjects (106 ± 3 vs. 77 ± 7 mL in RVEDVI; 58 ± 2 vs. 36 ± 4 mL/m² in RVESVI, $p<0.01$). RVEF was reduced ($46\pm 8\%$ vs. $51\pm 8\%$, $P<0.01$).

研究分野：成人先天性心疾患

キーワード：右室容量負荷 成人先天性心疾患 心房中隔欠損症 心臓MRI

1. 研究開始当初の背景

先天性心疾患は100人に1人生まれてくる高頻度の心疾患である。以前は新生児期を含めた、幼少期に死亡していたが、近年心臓外科手術の進歩により、先天性心疾患の多くが成人期まで生存するようになってきた。日本における先天性心疾患を有する患者の数は、2000年の時点ですでに小児症例より成人症例が多く、2007年には成人症例のみで40万人を超え、以後も年間9000人のペースで患者が増加していると言われている。患者数の増加に加え、今まで先天性心疾患の診療にあたってきた小児科医はその数の不足もあり、成人症例に対しては循環器内科医の参加が必須である。先天性心疾患には心室中隔欠損症のように根治できる疾患がある一方、幼少時にチアノーゼを有し以前は成人期まで生存しなかった疾患がある。このチアノーゼ性心疾患の中で最も頻度の多いFallot四徴症においても未治療では40歳まで生存できるのが数%であったが、外科的治療(心内修復術)が行われるようになり、日本における術後30年の生存率は98%を超えている。しかし、術後30年以降の予後が良好かという点必ずしもそうではなく、術後30年以降の成人期には、突然死が生じることが2000年ごろより報告されるようになってきた。この突然死には右室容量負荷となる肺動脈弁閉鎖不全症が関与しており、幼少時の外科的治療の際の右室の切開によるremodelingと右室容量・右室機能が低下することにより心室頻拍が生じ、突然死に至ると考えられている。そのため突然死を予防するためには肺動脈弁閉鎖不全症のコントロール、右室機能の保持が必要であり、肺動脈弁置換術が施行されるようになってきた。肺動脈弁置換術を施行することで、突然死の予防につながり生命予後の改善が期待されたが、実際には改善していない。これは、右心不全が進行してから、肺動脈弁置換術を施行しているため、生命予後の改善を認めないと考えられる。つまり、肺動脈弁閉鎖不全症による右室容量負荷のため、右心不全が進行することが主因であるが、適切な治療時期が明確でなく、遅いタイミングで肺動脈弁置換術を行っても予後は改善しないと考えられる。本研究では、正確な右室容積の計測が可能な心臓MRIを用いて治療前後の右室容量を評価し、治療介入による容量負荷による右室機能に対する可逆性を明らかにする。最終的には、TOF遠隔期のPRに対する至適な治療基準(ガイドライン)の確立を目的とする。

更に言えば、右室の容量負荷に対する可逆性が明らかになれば、成人心疾患領域でも研究が少ない三尖弁閉鎖不全症に対する外科的治療の治療タイミングを明らかにすることも可能と考えられる。

2. 研究の目的

成人先天性心疾患の多くが、術後遠隔期に右心不全を生じ、問題となっている。複雑先天性心疾患の中で最も頻度の高いFallot四徴症における適切な治療のタイミングは、心臓MRIにより、正確な右室容積の計測が可能になってきており、右室容量負荷の程度を元に、肺動脈弁置換術を施行する動きがある。海外では、心臓MRIの結果をもとに、右室拡張末期容積係数 $<163\text{mL}/\text{m}^2$ 、右室収縮末期容積係数 $<80\text{mL}/\text{m}^2$ が一つの指標になりつつあるが、これは欧米におけるデータを基にしたものであり、右室切開が小さくFallot四徴症術後の30年生存率が98.4%であり、我が国の症例に当てはまらないと思われる。我が国におけるFallot四徴症術後の肺動脈弁閉鎖不全症における肺動脈弁置換術の適応を明らかにすることを本研究の主たる目的とする。

またFallot四徴症と同様の右室容量負荷疾患である、心房中隔欠損症に関しても閉鎖術後遠隔期の予後は必ずしも良好とは言えず、最近の報告では閉鎖術後も男性では健常人と比較して生命予後が不良で、その主たる死因は心不全と言われている。心房中隔欠損が消失しているにも関わらず、術後遠隔期に心不全を発症するというのは、Fallot四徴症と同様の右室容量負荷に対する治療のタイミングが遅いためと考えられる。現在の米国・欧州のガイドラインを見ても、心房中隔欠損症の治療適応は「右心系の拡大を認める場合」をClass Iの適応としているが、その具体的な数値に関しては示されていない。右心系の拡大」という抽象的な言葉で治療の適応が決められており、またこの「右心系の拡大」の評価もこの点についても厳密に科学的な数値を持って決める必要がある。そのためにはFallot四徴症と同様心臓MRIを用いて、治療前後における右室の可逆性について明らかにする必要がある。

3. 研究の方法

肺動脈弁閉鎖不全症を伴うFallot四徴症において、肺動脈弁置換術前後で心臓MRIを撮影し、右室容量及び右室収縮機能についてどのような変化を示すかを評価する。同様に心房中隔欠損症患者においても、経皮的心房中隔欠損閉鎖術前後で右室容量及び右室収縮機能がどのような変化を示すかを評価する。心臓MRIでの計測項目は右室拡張末期容積係数(Right Ventricular End Diastolic Volume Index: RVEDVI)・右室収縮末期容積係数(Right Ventricular End Systolic Volume Index: RVESVI)・右室駆出率(Right Ventricular Ejection Fraction: RVEF)及び左室拡張末期容積係数(Left Ventricular End Diastolic Volume Index: LVEDVI)・左室収縮末期容積係数(Left Ventricular End Systolic Volume Index: LVESVI)・左室駆出率(Left Ventricular Ejection Fraction:

LVEF)とする。合わせて、血液検査(BNP など)・心電図・胸部X線・経胸壁心エコーで、治療前後の変化を評価する。

4. 研究成果

Fallot 四徴症術後遠隔期の肺動脈弁閉鎖不全症では、肺動脈弁置換術の際に左右の肺動脈狭窄を解除行ったり、三尖弁閉鎖不全症に対して三尖弁形成術を施行したり、残存心室中隔欠損症に対して閉鎖術を施行したり、肺動脈弁閉鎖不全症による純粋な容量負荷とはならないと考えられた。また、集積症例数が予想より少なく、研究期間中に当院において肺動脈弁置換術前後で心臓MRIを撮影できた症例が10例程度に止まり、また上述の如く肺動脈弁以外の部分への介入を要した症例が多く、この疾患群単独での評価は困難と考えた。そこで、当初の予定から変更し、病態の単一性を重視し、心房中隔欠損症を対象に、経皮的心房中隔欠損閉鎖術前後での評価を行うこととした。治療前後の評価を行ったのは40症例(男:女=9:31)で、平均年齢48歳、 $Q_p/Q_s=2.3$ であった。経皮的心房中隔欠損閉鎖術は外科的治療と異なり、その他の心臓の構造的・機能的異常に対しては介入しておらず、純粋な心房間短絡による右室容量負荷が評価できていると考えられた。経皮的心房中隔欠損閉鎖術後1年の段階で、健常人と右室容量を心臓MRIと比較すると、ASD群は $RVEDVI=106\pm 3\text{mL/m}^2$ 、健常人は $RVEDVI=76\pm 7\text{mL/m}^2$ 、 $RVESVI=58\pm 2\text{mL/m}^2$ 、健常人は $RVESVI=36\pm 4\text{mL/m}^2$ と有意に拡大が持続していた(図1. 図2. 図3.)。右室駆出率はASD群で $46\pm 8\%$ 、健常人で $51\pm 8\%$ と有意にASD群で低下していた。RVEFに関しては過去の報告では、閉鎖後は改善すると報告されているが、その報告(Heart. 2006;92:821-826)と比較すると今回の研究では $Q_p/Q_s>2$ の症例が多く、右室収縮能の点からは心房中隔欠損症による右室容量負荷の可逆性に限界点があることを示しているものと考えられた。ただし、過去の報告よりは症例数が多いものの、統計的な有意差を示さるほどには症例数が十分でなく、具体的な数字を持って限界点がどこであるのかまでは明らかにすることができなかった。今後症例数が増えてくれば、年齢あるいは Q_p/Q_s あるいは右室拡張末期径・右室収縮末期径・右室駆出率で層別化し、右室容量負荷の時間的・空間的な限界点を明らかにしていきたい。

図1. 右室拡張末期容積係数はASD閉鎖後1年でも健常者と比較すると有意に大きい($p<0.001$)。

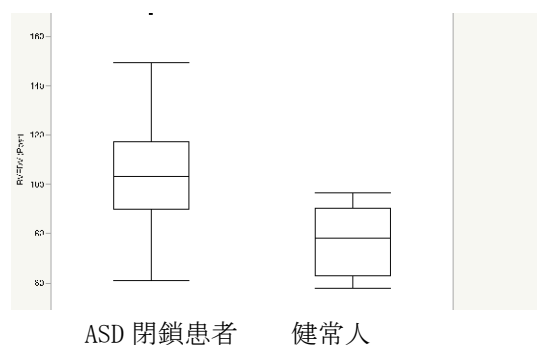


図2. 右室収縮末期容積係数はASD閉鎖後1年でも健常者と比較すると有意に大きい($p<0.001$)。

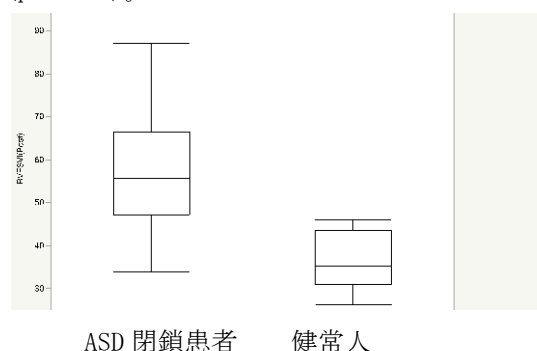
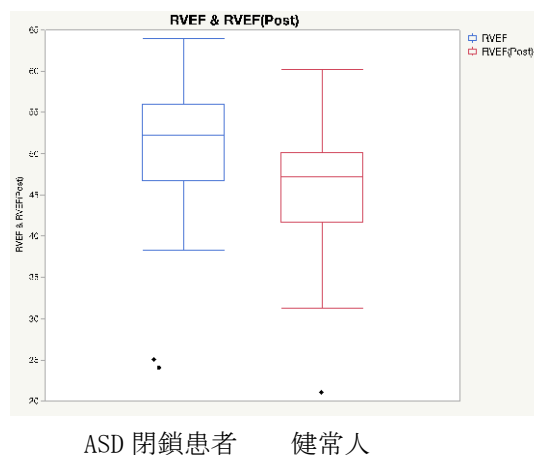


図3. 右室駆出率はASD閉鎖後1年で有意に低下している。($p<0.01$)。右室収縮能が低下するという点に関しては、今までの報告と異なっており右室容量負荷の限界点が存在することを間接的に示唆しているものと考えられた。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 8 件)

1. 坂本一郎 Collaborative expert care

including cardiologists and
obstetricians for pregnancy in women
with systemic right ventricle
第 82 回日本循環器学会学術集会
2017 年 3 月 17 日～19 日、金沢

2. 坂本一郎 経静脈的ペースメーカー植え込みを行った修正大血管転位症の 3 例
第 19 回日本成人先天性心疾患学会学術集会
2017 年 1 月 14 日～15 日、三重
3. 坂本一郎 福岡における ACHD 診療体制
第 19 回日本成人先天性心疾患学会学術集会
2017 年 1 月 14 日～15 日、三重
4. 坂本一郎 Perutaneous closure does not normalize RV volume and function in adult patients with atrial septal defect
第 25 回日本心血管インターベンション治療学会学術集会, 2016 年 7 月 8 日、東京
5. 坂本一郎 成人心房中隔欠損症では経皮的心房中隔欠損閉鎖で右室容量・機能は正常化しない
第 52 回日本小児循環器学会学術集会, 2016 年 7 月 7 日、東京
6. 坂本一郎 成人では経皮的心房中隔欠損閉鎖術で右室容量負荷は完全には改善しない
第 18 回日本成人先天性心疾患学会学術集会
2016 年 1 月 16 日～17 日、大阪
7. 坂本一郎 九州大学病院の成人先天性心疾患への取り組み
第 119 回日本循環器学会九州地方会
2015 年 12 月 5 日、福岡
8. 坂本一郎 Fontan 術後遠隔期の塞栓性イベントと出血性イベントに関する研究
第 51 回日本小児循環器学会学術集会
2015 年 7 月 16 日～18 日、東京

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂本 一郎 (Sakamoto Ichiro)
九州大学病院 循環器内科 医員
研究者番号 : 90616616