

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860783

研究課題名(和文) 血流解析による複雑心奇形の心機能評価 心室形態に依存しない評価指標確立を目指して

研究課題名(英文) Cardiac function assessment for cardiac anomalies based on hemodynamic analysis

研究代表者

林 泰佑 (HAYASHI, Taiyu)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・器官病態系内科部・医師

研究者番号：70597129

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：心臓超音波検査は小児心疾患の診療に不可欠であり、小児データを元にした基準値が求められている。本研究では、以下の項目につき、小児例の臨床データを収集し、超音波検査指標の正常値や臨床に役立つ判断基準を確立した。

(1)左室内エネルギー損失が、左室拡張能と関連していることを示した。(2)僧帽弁coaptation depthの正常値予測式を作成し、これが拡張型心筋症の機能的僧帽弁逆流の手術適応評価に応用できることを示した。(3)僧帽弁位人工弁の流入波形計測による人工弁狭窄の診断基準を確立した。(4)ファロー四徴症術後の小児では、右室長軸方向の収縮能指標が、右室収縮能を正確に反映しないことを示した。

研究成果の概要(英文)：Echocardiographic evaluation is essential in daily clinical practice for children with heart diseases. In this study, we aimed to establish normative values and clinical decision criteria of the following echocardiographic indices in children.

(1) We showed that dissipative energy loss within the left ventricle was associated with left ventricular diastolic dysfunction. (2) We obtained normative values for a mitral valve coaptation depth, and showed that the effectiveness of the mitral valve plasty for functional mitral valve regurgitation in children with dilated cardiomyopathy could be predicted by the coaptation depth. (3) We established the diagnostic criteria of Doppler-derived hemodynamic parameters for prosthetic mitral valve obstruction in children. (4) We demonstrated that the indices of right ventricular longitudinal function did not properly reflect right ventricular systolic function in children with repaired Tetralogy of Fallot.

研究分野：小児循環器病学

キーワード：心エコー検査 小児 先天性心疾患 心機能

## 1. 研究開始当初の背景

心臓超音波検査は、先天性心疾患・後天性心疾患を有する小児の診療にあたって、不可欠な検査である。超音波検査により多くの指標が計測可能であるが、疾患の多様性や、患者の体格の違いが大きいことから、一律に正常値、基準値を定めるのが難しい。成人を対象とした研究で確立された基準値をもとに臨床判断することも多く、小児のデータを元にした基準値が求められている。

## 2. 研究の目的

本研究では、以下の4項目について、小児例の臨床データを収集し、エコー指標の正常値や臨床に役立つ判断基準の確立を目指した。

### (1) 左室内エネルギー損失による左室拡張能の評価法の検討

健常小児と左室肥大を有する小児を対象として、Vector flow mapping で計測した拡張期左室内エネルギー損失(EL)と、左室拡張能のエコー指標の関連を検討することを目的とした。

### (2) 僧帽弁 coaptation depth による機能的僧帽弁逆流の手術適応評価

拡張型心筋症の小児を対象に、僧帽弁の coaptation depth と臨床像との関連を明らかにすることを目的とした。

### (3) 僧帽弁位人工弁の流入波形計測による、人工弁狭窄の診断法

僧帽弁位人工弁の流入血流のドップラ計測による血行動態指標と、体表面積で補正した僧帽弁位人工弁のサイズとの相関を明らかにし、人工弁狭窄の診断における有用性を探ることを目的とした。

### (4) ファロー四徴症術後における右室長軸方向の収縮能指標の有用性

三尖弁輪収縮期移動距離(TAPSE)と移動速度(s')は、右室長軸方向の収縮能指標として用いられており、小児でも年齢で標準化した

z 値が利用できる。ファロー四徴症術後で右室容量負荷を有する小児の右室収縮能評価における TAPSE と s' の z 値の有用性を評価することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 左室内エネルギー損失(EL)による左室拡張能の評価法の検討

正常小児(34 例)および左室圧負荷を伴う心疾患児(4 例)を対象(平均年齢 7.5±4.0 歳)に、心尖部五腔像から拡張期左室内 EL を計測した。過去の研究で求めた拡張期左室内 EL の予測基準値( )を用いて拡張期左室内 EL の z score (EL-z)を算出し、左室拡張能のエコー指標との相関を検討した。

$$\log_{10} (\text{拡張期左室内 EL}) = 0.277 - 0.00346 \times \text{月齢 (months)} + 0.00570 \times \text{心拍数 (beats/min)} + 0.00564 \times \text{E 波流速 (cm/s)} \text{ (residual standard error 0.115)}$$

### (2) 僧帽弁 coaptation depth による機能的僧帽弁逆流の手術適応評価

健常小児 58 例の計測に基づき、体表面積で標準化した僧帽弁 coaptation depth の正常回帰式を求めた。これを用いて、拡張型心筋症の小児患者連続 16 例の初診時の心臓超音波検査画像から coaptation depth の正常値からのずれを指標化し、臨床像と比較検討した。

### (3) 僧帽弁位人工弁の流入波形計測による、人工弁狭窄の診断法

12 人の小児(うち 3 人は再置換あり)の僧帽弁位人工弁 15 例に行われた、のべ 26 回の心エコー検査を後方視的に検討した。僧帽弁位人工弁流入血流の血行動態指標として、人工弁通過血流の E 波速度、平均圧較差(mean PG)、圧半減時間(PHT)、人工弁通過血流と左室流出路血流の velocity time integral (VTI) 比、さらに連続の式から算出した人工弁の有効弁口面積を BSA で除した値(iEOA)を計測した。まず、機能不全のない僧帽弁位人工弁に対する 24 回の心エコー検査に基づき、人工弁サイズの z 値と人工弁血行動態指標の相関

を、ピアソン相関係数で評価し、線形回帰モデルにより、人工弁サイズの z 値ごとの基準値予測式を求めた。次に、血栓による人工弁狭窄を認めた 2 症例の人工弁血行動態指標を、人工弁サイズの z 値から予測される基準値と比較し、人工弁狭窄の診断に対する有効性を検討した。

#### (4) ファロー四徴症術後における右室長軸方向の収縮能指標の有用性

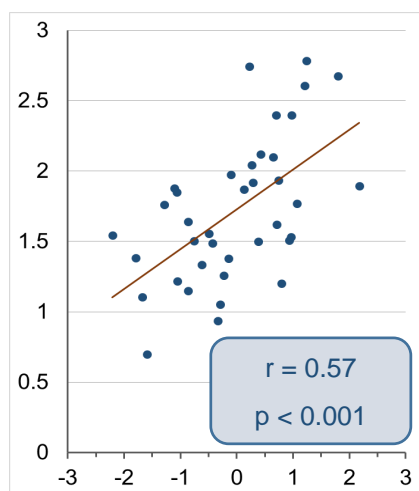
右室容量負荷を有する先天性心疾患術後小児患者 16 例と正常コントロールとして心疾患のない小児 37 例を対象に、右室面積変

化率 (RVFAC)、TAPSE と s' の z 値 Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。

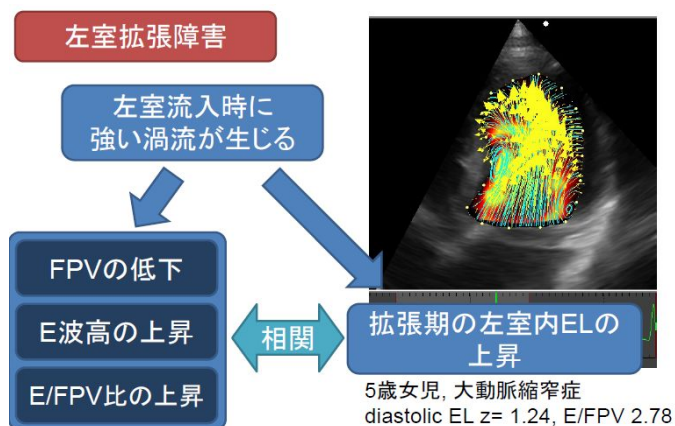
#### 4. 研究成果

##### (1) 左室内エネルギー損失(EL)による左室拡張能の評価法の検討

EL-z は、E 波高 ( $r = 0.40, p < 0.05$ )、FPV ( $r = -0.43, p < 0.01$ )、E/FPV 比 ( $r = 0.57, p < 0.001$ )と有意な相関があった。このことから、拡張期左室内 EL が大きいことは、左室弛緩能の低下、左室充満圧の上昇と関連し、拡張期左室内 EL が左室拡張能評価に役立つ可能性が示唆された。



EL-z



##### (2) 僧帽弁 coaptation depth による機能的僧帽弁逆流の手術適応評価

健常小児の僧帽弁 coaptation depth は体表面積と強く相関し、以下の正常回帰式が得られた。

$$\text{僧帽弁 Coaptation depth [mm]} = 4.37087 + 1.34099 \times \ln(\text{BSA [m}^2\text{)}) \text{ (residual standard error 0.486)}$$

初診時の僧帽弁逆流が中等度および重度であった患者(6 例)では、僧帽弁逆流が軽度以下であった患者(10 例)に比べ、僧帽弁輪径および僧帽弁 coaptation depth が有意に増加していた(僧帽弁 coaptation depth z-score  $6.4 \pm 2.3$  vs  $1.9 \pm 1.4, p < 0.005$ )。多変量解析では、機能的 MR の重症度は、coaptation depth によって独立に規定され、僧帽弁輪径は規定因子ではな

かった。これは、僧帽弁輪の拡大があっても、僧帽弁尖のテザリングがなければ機能的 MR は生じないことを示唆している。また、僧帽弁形成術を施行した症例が 3 例あり、それぞれの僧帽弁 coaptation depth z 値は +10.1, +5.9, +5.6 であった。z 値が +10.1 の症例は、僧帽弁形成では僧帽弁逆流が改善せず、僧帽弁置換術が必要となった一方、z 値が +5.9 と +5.6 の 2 症例は僧帽弁形成で僧帽弁逆流が改善して退院に至っており、coaptation depth の z 値により、機能的 MR に対する僧帽弁形成術の有効性を予測できる可能性が示唆された。

##### (3) 僧帽弁位人工弁の流入波形計測による、人工弁狭窄の診断法

人工弁血行動態指標は、体格補正された人

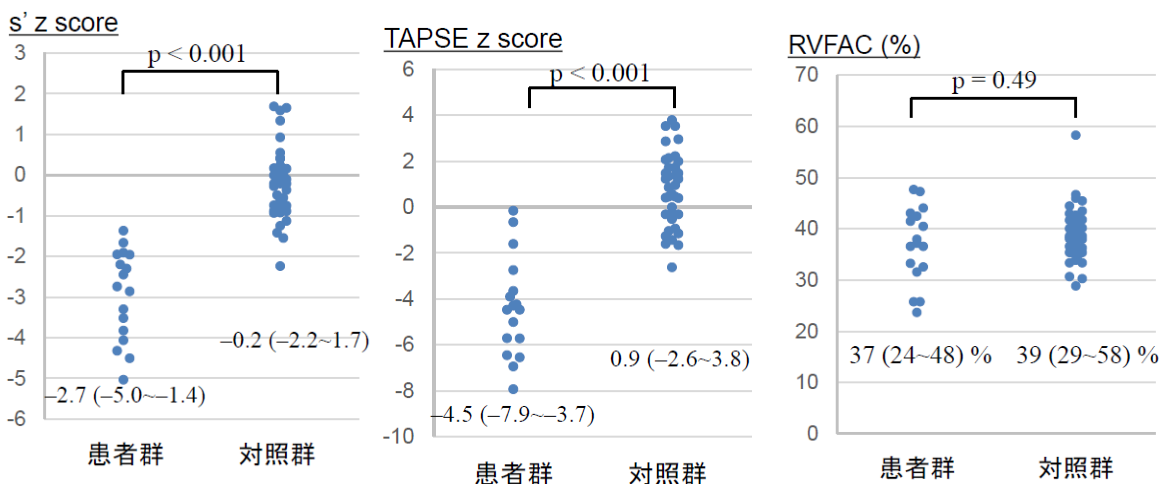
人工弁サイズと有意に相関しており、人工弁サイズの z-score に基づく基準値予測回帰式が作成できた。体格補正された人工弁サイズに基づく予測値と比較すると、血栓による人工弁狭窄を認めた 2 症例の両方で、 $\pm 2SE$  の範囲を超えていた人工弁血行動態指標は、VTI 比と iEOA の 2 つであった。

体格に比して大きな人工弁が使用されることもある小児では、血栓による人工弁狭窄を来しても、人工弁通過血流の E 波速度や圧較差がほとんど増大しない可能性がある。VTI 比と iEOA は、人工弁通過血流と左室流出路血流の両方を組み合わせた指標であり、体格に比して大きい人工弁を有している場合でも、人工弁狭窄を鋭敏に検出できることが示唆された。

#### (4) ファロー四徴症術後における右室長軸方向の収縮能指標の有用性

RVFAC は両群に有意差がなかったが ( $37\pm 7\%$  vs  $39\pm 5\%$ ,  $p=0.49$ )、TAPSE と s' の z 値は、患者群で有意に小さかった (TAPSE  $-4.4\pm 2.2$  vs  $0.8\pm 1.6$ ,  $p < 0.001$ , s'  $-2.9\pm 1.1$  vs  $-0.2\pm 0.9$ ,  $p < 0.001$ )。また、患者群で TAPSE と s' の z 値と RVFAC との間に有意な相関を認めなかった。ファロー四徴症術後の小児では、RVFAC は維持されているにもかかわらず、TAPSE と s' の z 値は有意に低下していた。

ファロー四徴症術後のように容量負荷を有する右室では長軸方向の収縮の寄与が少なく、TAPSE と s' は右室全体の収縮能を反映しないことから、右室収縮能の指標として適切ではないことが示された。



#### 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)

[雑誌論文](計 7 件)

- (1) Hayashi T, Inuzuka R, Ono H, Kato H. Echocardiographic assessment of prosthetic mitral valves in children. *Echocardiography* 2017;34(1):94-101
- (2) Hayashi T, Itatani K. Author's reply to PMID 25595559. *J Cardiol* 2016;67(1):122-123

- (3) Hayashi T, Ozawa K, Sugibayashi R, Wada S, Ono H. Functional TAPVC via levoatrio-cardinal vein. *Pediatr Int* 2016;58(7):656-659
- (4) Hayashi T, Inuzuka R, Shindo T, Ono H, Kaneko Y, Kato H. Clinical implications of mitral valve geometric alterations in children with dilated cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2016;26(7):1365-72
- (5) Hayashi T, Itatani K, Inuzuka R, Shimizu N, Shindo T, Hirata Y, Miyaji K. Dissipative Energy Loss Within the Left Ventricle Detected by

Vector Flow Mapping in Children: Normal Values and Effects of Age and Heart Rate. *J Cardiol* 2015;66:403-410.

(6) Hayashi T, Hirata Y, Inuzuka R, Hirata Y. TAPVC with ccTGA and VSD: Can pulmonary artery banding avert pulmonary venous obstruction? *Pediatr Int* 2015;57:714-716

(7) Hayashi T, Inuzuka R, Shindo T, Hirata Y, Shimizu N, Oka A. Serum Hyaluronic Acid Concentration in Fontan Circulation: Correlation With Hepatic Function and Portal Vein Hemodynamics. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(4):608-615

〔学会発表〕(計 13 件)

(1) Hayashi T, Shimizu N, Misaki Y, Ono H: Echocardiographic assessment of ventricular contraction and synchrony in children with isolated complete atrioventricular block and epicardial pacing. 21st Annual Meeting of the European Association of Cardiovascular Imaging, Lisbon, Portugal, December 6-9, 2017

(2) Hayashi T, Shindo T, Inuzuka R, Ono H, Kato H: Left ventricular end-diastolic diameter obtained during follow-up echocardiography predicts mortality in children with hypertrophic cardiomyopathy. 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Barcelona, Spain, July 16-21, 2017

(3) 林泰佑, 清水信隆, 三崎泰志, 小野博: 右室容量負荷を有する先天性心疾患術後小児において、三尖弁輪収縮期移動距離と移動速度の z 値は右室収縮能を反映するか? 第 28 回日本心エコー図学会学術集会, 名古屋, 2017 年 4 月 22 日 ~ 24 日

(4) Hayashi T, Shimizu N, Misaki Y, Ono H: Age-adjusted indices of right ventricular (RV) longitudinal function do not adequately reflect the global RV contraction in children with repaired congenital heart defects and RV volume

overload. 20th Annual Meeting of the European Association of Cardiovascular Imaging, Leipzig, Germany, December 6-10, 2016

(5) Hayashi T, Inuzuka R, Ono H, Kato H: Echocardiographic assessment of prosthetic mitral valve in children. 50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Rome, Italy, Jun 1-4, 2016 (Young Investigators Award candidate)

(6) 林泰佑, 金子正英, 三崎泰志, 小野博: 1 ヶ月健診で発見され早期に治療を要した先天性心疾患の臨床像—見逃しを防ぐために— 第 119 回日本小児科学会学術集会 札幌, 2016 年 5 月 13 日 ~ 15 日

(7) Hayashi T, Shindo T, Inuzuka R, Kaneko M, Misaki Y, Ono H, Kato H: Clinical Implication of Mitral Valve Geometry Alterations in Children with Dilated Cardiomyopathy. 49th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Prague, Czech Republic, May 20-23, 2015 (Finalist of the Poster Prize Competition)

(8) 林泰佑, 進藤考洋, 平田陽一郎, 清水信隆, 犬塚亮, 岡明: 下心臓型 TAPVC を伴う ccTGA, VSD ~ 肺動脈絞扼術で新生児期の開心術を回避した治療戦略. 第 118 回日本小児科学会学術集会, 大阪, 2015 年 4 月 17 日 ~ 19 日

(9) 林泰佑, 板谷慶一, 進藤考洋, 平田陽一郎, 清水信隆, 犬塚亮, 宮地鑑: 拡張期の左室内エネルギー損失と左室拡張能との関連. 第 26 回日本心エコー図学会学術集会, 北九州, 2015 年 3 月 26 日 ~ 28 日

(10) Hayashi T, Itatani K, Inuzuka R, Shindo T, Hirata Y, Shimizu N, Miyaji K: Dissipative Energy Loss within the Left Ventricle during Diastole Reflects Left Ventricular Diastolic Function. 18th Annual Meeting of the European Association of Cardiovascular Imaging, Vienna, Austria, December 3-6, 2014

(11) 林泰佑, 設楽佳彦, 井上毅信, 青木良則,

西村力，土田晋也，高橋尚人，岡明：合併先天性心疾患に対し心内修復術を行った先天性横隔膜ヘルニアの3例—肺高血圧にどう対処するか—。第59回日本未熟児新生児学会学術集会，松山，2014年11月10日～12日

(12) Hayashi T, Itatani K, Inuzuka R, Shindo T, Hirata Y, Shimizu N, Miyaji K: Dissipative Energy Loss within the Left Ventricle Detected by Vector Flow Mapping in Children: Normal Values and Effects of Age, Heart Rate, and Preload. 48th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Helsinki, Finland, May 21-24, 2014

(13) 林泰佑，板谷慶一，犬塚亮，進藤考洋，平田陽一郎，清水信隆，宮地鑑：Vector Flow Mapping を用いた左室内血流のエネルギー損

失の計測：小児の基準値と年齢・心拍数・前負荷の影響。第25回日本心エコー図学会学術集会，金沢，2014年4月17日～19日  
一般演題優秀賞

〔図書〕(計 1 件)

(1) 林泰佑：「急性心筋炎」。最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針 改訂第2版。中山書店，東京，2017年

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

林 泰佑 (HAYASHI Taiyu)

国立成育医療研究センター・器官病態

系内科部・医師

研究者番号：70597129