

博士(医学) 武井黄太

学位論文題名

ファロー四徴症術後の大動脈拡張および
伸展性低下の大動脈機能に対する影響

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 ファロー四徴症 (tetralogy of Fallot : TOF) は乳幼児期の根治術により非常に良好な生命予後が得られており、根治術後の遠隔期には残存肺動脈狭窄や肺動脈弁閉鎖不全など右心系の合併症が問題となることが多い。

一方で右左短絡の無くなった術後遠隔期においても大動脈拡張の進行が報告されており、重度の大動脈弁閉鎖不全や大動脈解離のために外科手術を要することがある。更に Marfan 症候群と同様の大動脈中膜の組織学的異常と大動脈の伸展性の低下も報告されている。大動脈の伸展性の低下は大動脈のリザーバー機能の低下と脈波伝播速度を増大から、収縮期血圧の上昇と拡張期血圧の低下をきたし、左室の後負荷増大と相対的な心筋虚血を生じて左室機能を傷害する。

以上のことから我々は、心臓カテーテル検査から得られた計測値を用いて TOF 術後の大動脈の拡張と伸展性の低下の有無について検討すると共に、大動脈のリザーバー機能および心仕事量に対する相対的な心筋灌流について検討した。

【対象と方法】 症例は 2002 年 7 月から 2006 年 10 月に北海道大学病院にて心臓カテーテル検査を施行された根治術後の TOF20 例 (T 群) で、年齢は 6.9 ± 6.3 歳であった。また、年齢を適合させた小短絡量の左右短絡疾患等の 20 例 (C 群; 心室中隔欠損 16 例、心房中隔欠損 3 例、僧帽弁閉鎖不全 1 例) を対照とした。C 群の肺体血流比は 1.8 以下で、全例開心術前であった。

心臓カテーテル検査にてカテ先マノメーターを用いた大動脈圧波形の記録と、左右心室造影を行った。大動脈径は左室造影側面像にて Valsalva 洞 (SV), sinotubular junction (STJ), STJ から 15mm 遠位側の上行大動脈 (AAo), 横隔膜位の下行大動脈 (DAo) の 4ヶ所で計測した。また、Fick 法により心係数を計測し、心室造影像から心室容積と駆出率を計測した。大動脈の伸展性は distensibility (Dis) を用いて評価した。

更に大動脈の伸展性の大動脈機能への影響を評価するため、大動脈のリザーバー機能および心仕事量に対する相対的な心筋灌流をそれぞれ diastolic runoff (DR) および心内膜下生存率 (subendocardial viability ratio: SEVR) を用いて評価した。DR は収縮期に大動脈に保持される血液量の一回拍出量に占める割合を大動脈圧波形から近似的に求めた指標である。また SEVR は、拡張期、収縮期の大動脈圧曲線下の面積である diastolic pressure-time index (DPTI), tension-time index (TTI) より DPTI/TTI として計算される。DPTI, TTI はそれぞれ心筋灌流、心仕事量と相關していることが示されている。

【結果】 T 群では C 群と比較して心係数、左室および右室駆出率は有意に低値であり (3.3 ± 0.6 vs. 4.3 ± 0.8 l/min/m², 62.5 ± 5.2 vs. 67.4 ± 6.4 %, 53.3 ± 8.8 vs. 61.7 ± 5.2 %), 右

室圧および右室圧/左室圧は有意に高値であった (40 ± 12 vs. 27 ± 6 mmHg, 0.44 ± 0.14 vs. 0.28 ± 0.06 mmHg). 一方で収縮期および拡張期血圧、脈圧、心拍数は 2 群間で有意差を認めなかつた (94 ± 13 vs. 49 ± 11 , 58 ± 11 vs. 60 ± 10 , 35 ± 6 vs. 34 ± 4 mmHg, 87 ± 10 vs. 95 ± 15 /分). また、その他の背景因子、血行動態指標についても 2 群間で有意差を認めなかつた.

大動脈径は SV, STJ, AAo において T 群で有意に高値であり (26.8 ± 6.9 vs. 22.8 ± 5.9 , 20.9 ± 4.7 vs. 17.6 ± 4.6 , 21.1 ± 4.6 vs. 18.0 ± 4.7 mm), 大動脈の拡張を認めたが、DAo においては 2 群間に有意差を認めなかつた (10.9 ± 3.6 vs. 11.5 ± 2.8 mm). また、Dis も大動脈拡張を認めた 3 ヶ所において T 群で有意に低値であり (3.3 ± 1.5 vs. 5.4 ± 2.4 , 4.8 ± 2.2 vs. 6.5 ± 2.6 , 5.4 ± 1.6 vs. 7.7 ± 2.3 cm² · dynes⁻¹ · 10⁻⁶), 大動脈の伸展性の低下が示されたが、DAo においては 2 群間で有意差を認めなかつた (7.0 ± 2.5 vs. 7.0 ± 2.2 cm² · dynes⁻¹ · 10⁻⁶).

DR および SEVR は 2 群間で有意差を認めず (54.3 ± 6.1 vs. 51.8 ± 5.2 % of systolic volume, 1.09 ± 0.22 vs. 1.06 ± 0.23), 大動脈のリザーバー機能と心仕事量に対する相対的な心筋灌流は保たれていた. また、DPTI および TTI も 2 群間で有意差を認めなかつた (25.7 ± 8.7 vs. 24.6 ± 8.0 , 23.2 ± 4.0 vs. 23.0 ± 3.7 mmHg · 秒).

【考察】 我々の検討では、大動脈の拡張と伸展性の低下は大動脈基部と上行大動脈で認められ、下行大動脈では認められなかつた. TOF における大動脈中膜の組織学的な異常は下行大動脈よりも大動脈基部と上行大動脈で高頻度に認めると報告されており、TOF における大動脈の拡張と伸展性の低下は組織学的な異常に起因していると推察できた.

TOF では大動脈の伸展性の低下にも関わらず大動脈のリザーバー機能は保たれていた. 加齢による大動脈の伸展性の低下は大動脈内腔の容積の増加により代償されると報告されており、同様に TOF でも大動脈の拡張が、伸展性の低下した大動脈のリザーバー機能の維持に寄与していると考えられた. また、相対的な心筋灌流に加え、TTI と DPTI から求められた心筋の酸素需要と供給もそれぞれ保たれていた. 動物実験において大動脈の伸展性の低下により SEVR が低下することが示されているが、その実験では絞扼術によって径の拡大を伴わずに大動脈の伸展性が低下されている. 大動脈の拡張により大動脈機能が代償され相対的な心筋灌流も保たれている可能性がある.

本研究では TOF 術後の大動脈機能は保たれていたが、対象は平均 6.9 歳と若年であり、今後加齢などの影響が加わった場合、健常人に比べてより早期に代償が破綻して大動脈機能が障害されることが懸念される. 今後も大動脈機能の経時的な変化について、注意深い観察と更なる研究が必要である.

TOF における大動脈の拡張と伸展性の低下はこれまでにも非侵襲的な方法を用いて検討してきた. しかし大動脈の伸展性の指標のうち、脈波伝播速度や augmentation index では拡張している局所の大動脈の伸展性を計測することはできない. また超音波検査や magnetic resonance imaging (MRI) を用いた Dis は大動脈圧を橈骨動脈圧で代用して計測されており、この点で我々の行ったカテーテル検査による計測はより正確であると考えられる.

【結論】 我々は心臓カテーテル検査による計測値を用いて、TOF 術後の大動脈基部と上行大動脈における大動脈の拡張と伸展性の低下を示した. 大動脈の伸展性の低下にも関わらず、大動脈のリザーバー機能と相対的な心筋灌流は保たれていた. しかし、加齢などの因子が加わることを考慮すると、大動脈機能の経時的な変化について注意深い観察が必要である.

学位論文審査の要旨

主査教授 有賀 正
副査教授 筒井 裕之
副査教授 松居 喜郎

学位論文題名

ファロー四徴症術後の大動脈拡張および伸展性低下の大動脈機能に対する影響

ファロー四徴症(TOF)は根治術後の生命予後は非常に良好で、遠隔期には肺動脈弁狭窄・逆流など右心系の合併症が問題となることが多い。一方で大動脈拡張の進行も報告されており、大動脈弁逆流や大動脈解離のために外科手術を要することがある。近年 TOF の大動脈でも Marfan 症候群と同様の中膜の組織学的異常と伸展性の低下が報告されている。大動脈の伸展性の低下は大動脈のリザーバー機能を低下させ、左室の後負荷増大と相対的な心筋虚血を生じて左室機能を傷害する。

今回カテーテル検査から得られた計測値を用いて TOF 術後の大動脈径と伸展性、およびその大動脈機能に対する影響を評価するため大動脈のリザーバー機能と心仕事量に対する相対的な心筋灌流について検討した。

症例は根治術後の TOF20 例(T 群、6.9 ± 6.3 歳)で、年齢を適合させた小短絡量の心室中隔欠損(VSD)16 例、心房中隔欠損(ASD)3 例、僧帽弁閉鎖不全 1 例の計 20 例を対照とした。

大動脈径は左室造影側面像にて Valsalva 洞(SV), Sinotubular junction(STJ), STJ から 15mm 遠位の上行大動脈(AAo), 横隔膜位の下行大動脈(DAo)の 4 ヶ所で計測し、大動脈の伸展性は distensibility(Dis)で評価した。大動脈のリザーバー機能および心仕事量に対する相対的な心筋灌流はそれぞれ diastolic runoff(DR)と心内膜下生存率(SEVR)で評価した。

背景因子では体表面積および収縮期・拡張期血圧、脈圧、心拍数は 2 群間で有意差を認めなかった。大動脈径は SV, STJ, AAo において T 群で有意に大きく(26.8 ± 6.9 vs. 22.8 ± 5.9, 20.9 ± 4.7 vs. 17.6 ± 4.6, 21.1 ± 4.6 vs. 18.0 ± 4.7 mm), 同じ 3 ヶ所で Dis も T 群で有意に低値で大動脈の伸展性の低下を認めた(3.3 ± 1.5 vs. 5.4 ± 2.4, 4.8 ± 2.2 vs. 6.5 ± 2.6, 5.4 ± 1.6 vs. 7.7 ± 2.3 cm² · dynes⁻¹ · 10⁻⁶)。一方 DAo では大動脈径、Dis 共に 2 群間で有意差を認めなかった。また、DR および SEVR は 2 群間で有意差を認めなかった(54.3 ± 6.1 vs. 51.8 ±

5.2 % of systolic volume, 1.09 ± 0.22 vs. 1.06 ± 0.23).

大動脈拡張と伸展性の低下は大動脈基部と上行大動脈で認められたが、TOF における大動脈中膜の組織学的な異常も大動脈基部と上行大動脈で高頻度に認めると報告されており、TOF における大動脈拡張と伸展性の低下は組織学的な異常に起因していると推察された。

TOF では大動脈の伸展性の低下にも関わらず大動脈のリザーバー機能と相対的な心筋灌流は保たれていたが、加齢に伴う大動脈の変化の知見などを基にすると、伸展性の低下は大動脈の拡張により代償され大動脈機能が保たれたと推察された。

尚、カテーテル検査は侵襲的な検査法であるが、大動脈の伸展性の計測においては計測している局所の大動脈圧を測定できる点で、他の非侵襲的な検査法に比べて正確であると考えられた。

今回 TOF 術後の大動脈基部と上行大動脈において大動脈拡張と伸展性の低下を認めたが、大動脈のリザーバー機能と相対的な心筋灌流は保たれていた。しかし、本研究の対象は若年であり、加齢などの因子が加わることを考慮すると、今後も大動脈機能の経時的な変化について注意深い観察が必要である。

公開発表に際し、副査の松居喜郎教授から、VSD と ASD の患者を対照とする妥当性、術後の症例と術前の症例を比較することの妥当性、T 群のうち根治術前後で評価した症例の有無、過去の文献報告のデータとの比較について質問があった。

次いで副査の筒井裕之教授からヒトにおいて SEVR の低下例で心内膜下虚血が証明された報告の有無、年齢によって伸展性低下の程度に変化が見られるかについて質問があった。

次いで主査の有賀正教授から、TOF で大動脈拡張が起きる理由、大動脈拡張は環境要因が大きいのか、他の先天性心疾患でも大動脈拡張は認めるのか、成人期に達するファロー四徴症に対する警鐘と解釈してよいかについて質問があった。

いずれの質問に対しても、申請者は過去の文献や未発表のデータなどを引用し、妥当な回答をした。

この論文はファロー四徴症術後の合併症の一つである大動脈拡張に関連してその大動脈機能を評価し、遠隔期に予測される問題点を指摘した点で高く評価され、今後の症例の蓄積により遠隔期における大動脈機能が明らかにされ、ファロー四徴症の遠隔期管理の改善につながることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。