

原 著

## 純型肺動脈閉鎖における冠動脈異常の合併と 予後に関する検討

新井 千恵<sup>1)</sup>, 田中 敏克<sup>2)</sup>, 亀井 直哉<sup>2)</sup>, 小川 禎治<sup>2)</sup>, 佐藤 有美<sup>2)</sup>,  
富永 健太<sup>2)</sup>, 藤田 秀樹<sup>2)</sup>, 城戸 佐知子<sup>2)</sup>, 大嶋 義博<sup>3)</sup>, 山口 眞弘<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> 神戸市立医療センター中央市民病院

<sup>2)</sup> 兵庫県立こども病院循環器科

<sup>3)</sup> 兵庫県立こども病院心臓血管外科

<sup>4)</sup> 神戸循環器クリニック

### Prevalence of Coronary Arterial Abnormalities in Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum and Their Influence on Prognosis

Chie Arai<sup>1)</sup>, Toshikatsu Tanaka<sup>2)</sup>, Naoya Kamei<sup>2)</sup>, Sadaharu Ogawa<sup>2)</sup>, Yumi Sato<sup>2)</sup>,  
Kenta Tominaga<sup>2)</sup>, Hideki Fujita<sup>2)</sup>, Sachiko Kido<sup>2)</sup>, Yoshihiro Oshima<sup>3)</sup>, and Masahiro Yamaguchi<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> The Department of Pediatrics, Kobe City Medical Center General Hospital, Hyogo, Japan

<sup>2)</sup> The Department of Pediatric Cardiology, Hyogo Prefectural Children's Hospital, Hyogo, Japan

<sup>3)</sup> The Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Hyogo Prefectural Children's Hospital, Hyogo, Japan

<sup>4)</sup> Kobe Cardiovascular Clinic, Hyogo, Japan

**Background:** Various grades of sinusoidal communications (SC) occur in patients with pulmonary atresia (PA) with intact ventricular septum (IVS). The aim of this study was to classify patients with PA/IVS according to the SC grade and to investigate the relationship between the SC grade and long-term outcome.

**Methods:** Fifty six patients with a diagnosis of PA/IVS, admitted to our institution from 1995 to 2014, were retrospectively reviewed. SC was classified into five grades, and all the angiographic imaging studies in the neonatal period and the follow-up information were reviewed. Changes in SC and the relationships between SC grade and coronary event, exercise electrocardiography (EKG) and ST changes, cardiac function, brain natriuretic peptide (BNP), right ventricular (RV) pressure, and RV end-diastolic volume (RVEDV) were analyzed.

**Results:** SC grades of 0, 1, 2, 3, and 4 were present in 30, 5, 11, 10, and 0 patients, respectively. Two patients with SC grade 3 died because of coronary events. No deaths were seen after Glenn operations. Significant differences were observed between patients with and without SC in terms of coronary events ( $p=0.025$ ) and EKG ST changes ( $p=0.0025$ ). On the other hand, no relationship was seen between SC grade and cardiac function, BNP, and RV pressure. Six patients underwent surgical intervention. Three patients showed natural SC regression and none showed progressive obstruction.

**Conclusion:** The presence of interrupted coronary arteries (SC grade 3 or 4) appears to be related to increased frequency of coronary events and a high mortality rate. In the neonatal period, the accurate assessment of SC grade is important and attention should be paid to the risk of sudden death, particularly before the Glenn operation.

**背景:** 純型肺動脈閉鎖 (PA/IVS) では様々な程度の sinusoidal communication (SC) が認められる。今回我々は PA/IVS 症例での SC の程度に注目しその変化や予後との関連を明らかにすることを試みた。

**方法:** 1995 年から 2014 年までの PA/IVS 連続 56 症例を後方視的に検討した。新生児期およびフォロー

2015 年 5 月 1 日受付, 2015 年 8 月 31 日受理

別刷り請求先: 〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-1-1 神戸市立医療センター中央市民病院 新井千恵

doi: 10.9794/jspccs.31.309

アップ時のカテーテル検査所見から SC を grade 分類し、SC grade と coronary event 発生、運動負荷心電図の ST 変化、心機能、BNP 値、右室圧、右室拡張末期容積との関係、また SC の時間的経過に伴う変化について調べた。

**結果：**Grade 0, 1, 2, 3, 4 の症例はそれぞれ 30, 5, 11, 10, 0 例存在し、grade 3 の 2 例に coronary event による死亡を認めた。両方向性 Glenn 手術以降の死亡症例は認めなかった。SC ありの症例で coronary event 発生 ( $p=0.025$ )、心電図変化 ( $p=0.0025$ ) が有意に多く見られた。一方、SC grade と心機能、BNP 値、右室圧は関連を認めなかった。自然退縮傾向を認めた症例が 3 例、狭窄が進行し閉塞した症例は認めなかった。

**結論：**PA/IVS において冠動脈途絶を認める grade 3 または 4 の症例は冠動脈イベントが増加し、死亡率も高くなると予想される。そのため新生児期に可能な限り正確な評価を行い、特に両方向性 Glenn 手術までは急変のリスクを念頭におき血圧を低下させない管理が必要である。

**Keywords:** pulmonary atresia with intact ventricular septum, coronary abnormalities, sinusoidal communication, right ventricle dependent coronary circulation, sudden death

## はじめに

純型肺動脈閉鎖（以下 PA/IVS）は 30～75% に類洞交通（sinusoidal communication, 以下 SC）を伴う<sup>1-5)</sup>。冠動脈と右室に交通があり、その近位側あるいは遠位側の冠動脈に狭窄があるもの、あるいは冠動脈の途絶が認められるものを右室依存性冠循環（right ventricle dependent coronary circulation, 以下 RVDCC）と呼び、右室減圧は禁忌とされ予後が悪いことが報告されている。また交通量の多い fistula が存在する場合も右室減圧時に血流が steal される可能性があり右室減圧をするべきではないとされている<sup>1-5)</sup>。SC のなかには縮小あるいは消退する例もあり、SC の有無やその程度は児の治療方針や予後に大きく関わってくる。しかし SC の時間経過に伴う変化や予後に関する報告は少ない。今回我々は Calder らの提案した SC の grade に着目し<sup>3)</sup>、その変化や予後との関連を明らかにすることを試みた。

## 対象および方法

当院において 1995～2014 年の 20 年間に入院した PA/IVS 連続 56 症例を後方視的に検討した。全症例とも初回治療介入前に心エコー検査、およびカテーテル検査が施行され、右室形態の正確な評価と SC の有無、RVDCC の有無について検討がなされていた。兵庫県立こども病院では初回手術術式選択の指標として右室発達係数（以下 RVDI）= 右室拡張末期容積 (%N)・三尖弁輪径 (%N)・右室流出路径 (mm)・ $10^{-5}$  / 体表面積 ( $m^2$ ) を用い、 $RVDI > 0.7$  では弁切開のみ、 $0.35 \leq RVDI \leq 0.7$  は弁切開と  $\beta$ -blocker 併用、 $RVDI$

$< 0.35$  では弁切開と Blalock-Taussig shunt、右室流出路筋性閉鎖あるいは RVDCC が疑われる症例では Blalock-Taussig shunt を基本とし<sup>6)</sup>、右室形態や三尖弁形態、SC の程度を鑑みて個々の症例での手術選択を行っている。

肺動脈弁形成は 2007 年までは外科手術、2007 年以降はカテーテル治療および外科手術にて行っている。今回、新生児期および最終フォローアップ時の angiogram 所見から各々の症例について SC を grade 分類し、診療録をもとに SC の grade と coronary event 発生、運動負荷心電図の ST 変化、左室機能、BNP (brain natriuretic peptide) 値、右室圧 (RVp)、右室拡張末期容積 (RVEDV) との関係について調べた。coronary event としては、冠動脈虚血が原因と考えられた死亡例、RVDCC 領域の虚血によって心電図上の ST 変化および繰り返す胸痛を認めた症例、RVDCC 領域の虚血から急性心不全に陥った症例を対象とした。SC の grade 分類は Calder らの文献を参考とし<sup>3)</sup>、以下のとおりとした (grade 0: fistula なし, grade 1: 右室造影で大動脈は造影されない, grade 2: 右室造影で大動脈が造影される, grade 3: 主冠動脈の途絶が一つ, grade 4: 主冠動脈の途絶が二つ)。統計学的検定ではマン・ホイットニ検定、フィッシャー正確検定、一元配置分散分析を用いた。また angiogram 所見から SC の時間的変化を追った。

## 結 果

### 1. 全体について

56 症例中、男性 28 症例 / 女性 28 症例、SC あり 26 症例 / SC なし 30 症例であった。SC の grade は

grade 0: 30 症例, grade 1: 5 症例, grade 2: 11 症例, grade 3: 10 症例, grade 4: 0 症例であった. 主冠動脈の途絶を 1 本以上認める grade 3 以上の症例は全体の 17%であった.

## 2. SC の grade と時間経過に伴う変化について

自然退縮傾向を認めたのは 3/26 症例のみ (grade 2 が 1 症例, grade 3 が 2 症例) であり, 退縮に伴う狭窄病変の進行は見られなかった. 明らかな変化を認めなかった症例が 12/26 症例と全体の 46%を占めた. 虚血症状は認めないものの交通量の多い fistula を有する症例に対し, 5 例は手術時に外科的結紮にて, 1 例はコイル塞栓術にて閉鎖を行っていた (Table 1).

Table 1 Change of SC according to its grade

	Grade 0 (30)	Grade 1 (5)	Grade 2 (11)	Grade 3 (10)	Grade 4 (0)
Regression	—	0	1	2	0
Surgical intervention	—	0	4	2	0
No change	—	4	5	3	0
Death	0	0	1	2	0

Table 2 Comparisons between patients with and without sinusoid

	With sinusoid	Without sinusoid	<i>p</i> score
Coronary event	4/26	0/30	0.025
ST change during exercise test	8/20 (unknown 5)	0/18 (unknown 12)	0.0025
FS	0.32±0.05 (0.25–0.40)	0.32±0.04 (0.2–0.41)	0.36
BNP	27.5±41.8 (3–107)	30.0±18.4 (4–68)	0.34
RV pressure	88.5±33.3 (67–173)	111.0±35.7 (45–161)	0.54
RVEDV (%ofN)	27±24.2 (19–93)	56±31.1 (15–145)	0.01
Outcome	TCPC 17 Glenn 5 biventricle 1 death 3	TCPC 3 Glenn 7 biventricle 20 death 0	

ECG: exercise electrocardiography, FS: fractional shortening, BNP: brain natriuretic peptide, RVEDV: right ventricle end diastolic volume

Table 3 Comparisons between SC grades

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	<i>p</i> score
Coronary event	0/5	1/11	3/10	0.57
ST change during exercise test	0/1 (unknown 4)	5/10 (unknown 1)	3/6 (unknown 2)	0.72
FS	0.28±0.04 (0.25–0.32)	0.33±0.04 (0.25–0.36)	0.36±0.05 (0.32–0.40)	0.37
BNP	86.5±7.7 (81–92)	16.0±47.0 (8–107)	20.0±24.0 (3–37)	0.05
RV pressure	90.5±6.3 (86–95)	86.0±12.4 (67–95)	121.5±72.8 (70–173)	0.38
RVEDV (%ofN)	25±7.0 (20–30)	27±6.8 (25–40)	56±52.3 (19–93)	0.52
Outcome	TCPC 3 Glenn 2 biventricle 0 death 0	TCPC 7 Glenn 2 biventricle 1 death 1	TCPC 7 Glenn 1 biventricle 0 death 2	

ECG: exercise electrocardiography, FS: fractional shortening, BNP: brain natriuretic peptide, RVEDV: right ventricle end diastolic volume

## 3. SC の grade と転帰について

coronary event による死亡例は 2 症例あり, 共に grade 3 で BTS 前の症例であった. 1 症例は日齢 4 に BAS を施行し, その数時間後に急変し蘇生に反応せず死亡している. 別の 1 例は日齢 15 に BAS を施行, 日齢 37 に処置時の啼泣をきっかけに心肺停止となり, 緊急で ECMO を装着したが, 心機能が回復せずに死亡した. 両方向性 Glenn 手術以降の死亡例は見られなかった. SC ありの症例で有意に coronary event 発生が多く ( $p=0.025$ ), また運動負荷心電図にて ST 変化が多く ( $p=0.0025$ ) 見られた. 心機能, BNP 値, RVp には差を認めなかった. RVEDV は SC ありの症例で有意に小さく ( $p=0.01$ ), 26 例中 17 例が Fontan 手術となっていた (Table 2).

SCのgradeによる比較検討では、coronary event、運動負荷心電図でのST変化、心機能、BNP値、RVp、RVEDVともgrade別での有意差は認めなかった。coronary eventおよび運動負荷心電図でのST変化はgrade 2およびgrade 3の症例で見られていた (Table 3)。

## 考 察

PA/IVSは病態に多様性がある疾患である。新生児期には三尖弁の大きさや形態、右室の大きさと機能に加え、SCの有無やその程度、RVDCCかどうかが見の治療方針決定にあたり重要な要素となってくる。

PA/IVSでのSC合併率は32%から75%程度と報告に幅があるが、RVDCCやシャント量の多いSCを認めた場合、急変のリスクを常に念頭に置き、家族へリスクの説明を行う必要がある。

SCの時間経過に伴う変化について Guleserian らはRVDCCを伴うPA/IVS 23例中、RVDCCがnon-RVDCCへ変化した症例は0/23例、fistulaの退縮を認めた症例5/23例 (サイズの縮小が3例、数の減少が2例)、8/23例で変化がなかったと報告している<sup>1)</sup>。また、Cheung らはRVDCCを伴うPA/IVS 3症例中2例は変化なく1症例はSCが縮小し、狭窄が進行した症例はなかったと報告している<sup>2)</sup>。今回の我々の検討では明らかに狭窄が進行した症例は認めなかったが、Guleserian らは2例で狭窄が進行したと報告しており、長期にわたる慎重なフォローアップは必要と考える。

SCのgradeとPA/IVSの予後に関しては、Calder らは116人のPA/IVS症例 (RVDCC47例)の検討で、SCを伴っているだけでは死亡率を高めないが、冠動脈途絶を伴う症例 ( $p=0.05$ )と、左室心筋の右室依存性冠循環の割合が高い症例 ( $p=0.0009$ )で有意に死亡率が高かったと述べている<sup>3)</sup>。

またCheung らもRVDCCありの症例では5/9例が死亡しておりRVDCCなし0/6例に比べ予後が悪かったと報告している<sup>2)</sup>。死亡時期としては、全例Blalock-Taussig短絡術後 (以下BTS) から3カ月以内とする報告<sup>1)</sup>や、全例6カ月以内 (ほとんどが初回退院前)とする報告<sup>2)</sup>、遠隔期死亡以外では経皮的心房中隔裂開術 (以下BAS) 時2/8例、BTS前後3/8例であったとする報告<sup>4)</sup>等、ほとんどがBTS前後までの乳児期早期に死亡している。PA/IVSは左室のみで体循環・肺循環を担う血行動態であり、RVDCCを伴

う症例では冠血流のstealや一時的な血圧低下によって容易に心筋虚血が生じうる。心電図上ST変化を認めることも多く、心筋は日々虚血にさらされる危険がある。特にBTS前の症例では観血的処置前にはできるだけ鎮静を図り、貧血は積極的に是正することが望ましいと考える。また、BAS施行時やBTS施行時には血圧が低下してしまうことで心筋虚血から循環不全に陥り、迅速に対応が行われないと死亡に至ることもある。最重症例の救命は困難と考えるが、CVPを高く保つなど、血圧を低下させない管理を心がけること、また早期に両方向性Glenn術を施行することで予後の改善が得られる可能性がある。

## 結 語

PA/IVSにおけるSCのgradeは予後に大きく関係するため、可能な限り新生児期に正確なgrade評価を行うことは重要である。特にGlenn手術まではgrade 3以上の重症例において、カテーテル検査、手術、啼泣時といった右室圧の変化をきたしうる状況での急変のリスクを念頭においた、血圧を低下させない管理が必要である。自然退縮や狭窄の進行が見られる症例は少ないが、遠隔期に虚血所見を認める症例も存在し、長期にわたる慎重なフォローアップが必要と考える。

## 引用文献

- 1) Guleserian KJ, Armsby LB, Thiagarajan RR, et al: Natural history of pulmonary atresia with intact ventricular septum and right-ventricle-dependent coronary circulation managed by the single-ventricle approach. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**: 2250-2258
- 2) Cheung EW, Richmond ME, Turner ME, et al: Pulmonary atresia/intact ventricular septum: Influence of coronary anatomy on single-ventricle outcome. *Ann Thorac Surg* 2014; **98**: 1371-1377
- 3) Calder AL, Peebles CR, Occleshaw CJ: The prevalence of coronary arterial abnormalities in pulmonary atresia with intact ventricular septum and their influence on surgical results. *Cardiol Young* 2007; **17**: 387-396
- 4) Cools B, Brown SC, Sluysmans T, et al: When coronary arteries need systolic pressure: Surgical considerations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; **43**: 737-742
- 5) Giglia TM, Mandell VS, Connor AR, et al: Diagnosis and management of right ventricle-dependent coronary circulation in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Circulation* 1992; **86**: 1516-1528
- 6) 山口眞弘, 大橋秀隆, 今井雅尚, ほか: 純型肺動脈閉鎖症 (PA: IVS) の外科治療方針—右室発達指数 (RVDI) の臨床的意義. *日本心臓血管外科学会誌* 1989; **19**: 173-176