

## I. 内科

## 純型肺動脈閉鎖の診断と内科的管理

矢崎 諭

国立循環器病研究センター小児循環器科

## Key words:

pulmonary atresia with intact ventricular septum, biventricular repair, univentricular repair, balloon valvuloplasty, catheter intervention

## Diagnosis and Medical Management of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum

Satoshi Yazaki

Department of Pediatric Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Pulmonary atresia with intact ventricular septum is a disease with various clinical courses derived from its morphological diversity. Management strategies are established with consideration principally of the tricuspid valve size and morphology, the right ventricular cavity, and the sinusoidal communications. With advances in catheter-based interventions in last decade, balloon pulmonary valvuloplasty (BPV) following perforation of the atretic valve has been becoming a treatment of choice in patients with good RV morphology. General agreement might be obtained about its indication as tricuspid valve Z-score  $> -1.5$ , RVEDV  $> 70\%$  of the predicted value, and the absence of massive sinusoids. Because the course of patients with intermediate RV morphology is widespread, we should steer carefully along the serial changes of clinical manifestations. Referring to the technical aspect of BPV, use of a micro catheter is effective in order to squeeze through a small, perforated hole in the pulmonary valve.

## 要 旨

純型肺動脈閉鎖(pulmonary atresia with intact ventricular septum : PAIVS)は病態に多様性がある疾患である。最終的修復は二心室修復もしくはFontan型修復であるが、そこに至るまでに選択する分岐路も数多い。三尖弁サイズと形態、右心室サイズと機能、類洞交通による冠循環への影響が修復の方向性を決定する主な条件である。二心室修復を目指す場合の初回治療としてバルーン肺動脈弁形成術が選択される機会が増加した近年の経験から、三尖弁輪径 Z-score-1.5以上、右心室容積が正常予測値の70%以上で右心室依存性冠循環や流量の多い類洞交通がない症例においては、右心室-肺動脈の連続性作成を試みる治療方針に概ね合意が得られるであろう。新生児期の形態診断に基づいて治療が開始されるが、初期方針と異なる経過をたどる場合もまれではなく、経時的な病態の変化に応じた治療方針の変更も必要である。三尖弁のサイズと形態が方針決定における最も重要な因子であること、シャント手術を要しても二心室修復が可能な場合があることなどを念頭に置いて診療にあたりたい。バルーン肺動脈弁形成術手技においては、マイクロカテーテルを併用したシステムが有用である。

## はじめに

純型肺動脈閉鎖(pulmonary atresia with intact ventricular septum : PAIVS)は病態に多様性がある疾患である。本疾患は二心室を有し心室間交通を伴わない右心室肺動脈間の閉鎖と定義され、新生児先天性心疾患の0.71~3.1%を占めるとされる<sup>1)</sup>。しかし、同じ診断名であっても肺動脈の閉鎖形態、右心室低形成の程度、三尖弁形態異常と逆流の程度により、臨床症状や治療方針、

予後に幅広い相違がみられるのが特徴である。診断の段階で右心室や三尖弁のサイズと形態、類洞交通の有無によってサブグループに分類し、おのおのの特徴に応じた治療の方針を進めることがキーポイントといえる。本稿では長期的予後を見据えて、症例ごとに最良の転帰を目指すという臨床的目的を第一として、本疾患に対して小児循環器科医が行うべき診断、治療について概説する。

別刷請求先：〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

国立循環器病研究センター小児循環器科 矢崎 諭

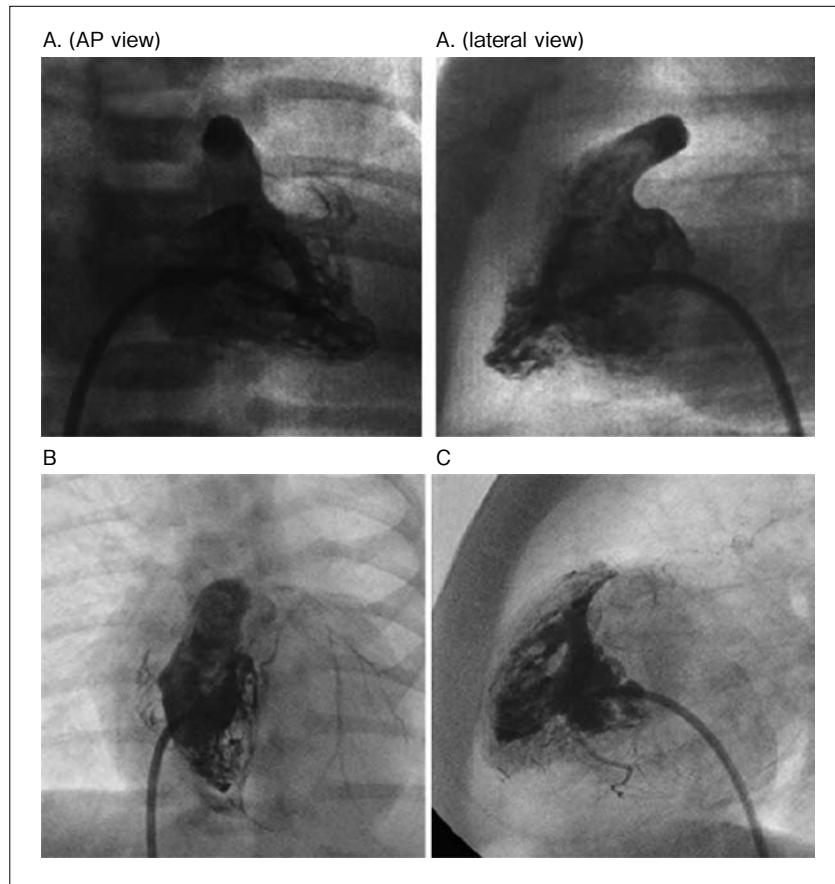


Fig. 1 Right ventricular morphology  
 A: Suitable for biventricular repair with three partite  
 B: Hypoplastic trabecular portion  
 C: Hypoplastic outlet portion

### 治療につながる診断のポイント

PAIVSにおける肺動脈弁の閉鎖形態は70～80%が膜様閉鎖とされ<sup>2)</sup>、肺動脈弁や漏斗部の形成度合いは右心室の形成レベルに関連するとされる<sup>1)</sup>。右心室形態は流入部+肉柱部+流出部の3部分を有する例が48%、流入部+流出部のみ有する例が25%、流入部のみ有する例が27%とされる<sup>2)</sup>。また、類洞交通と呼ばれる右心室-冠動脈間の交通がしばしば認められる。交通の程度は幅広いが、メジャーな類洞交通を有する例では右心室の低形成も強い傾向がある。

1 + 1/2 修復を単心室血行動態の亜型と考えるならば、PAIVSの構造的修復の最終的到達点は二心室修復とFontan型修復の2つに集約される。初期診断の段階で対象症例がどちらの修復に向かうべきかをしっかりと見極めることが最も大切なポイントであり、患者の長期的予後に大きく影響する。右心室が肺循環の

ポンプとして使用可能か否かを判断する要素としては以下の3要素があげられる。

1. 右心室の形態とサイズおよび機能
  - (1) 流入部, 肉柱部, 流出部の3成分あるか?
  - (2) 右心室容量と三尖弁サイズ
  - (3) コンプライアンスと収縮性
2. 類洞交通
3. 三尖弁の異形成・低形成

以下には後述する国内、海外の諸施設からの報告を集約したうえで考察した各要素の条件を交えて記載する。右心室については3成分あり拡張末期容積が正常予測値の70%以上、三尖弁のサイズがZ-scoreで-1.5以上かつ右心室の収縮拡張能が保たれている例が二心室修復の良い適応と考えられている。3成分の揃わない例や拡張末期容積が40%以下、三尖弁のz-scoreが-4.0以下、右心室機能不全ではFontan型修復の適応と考えられる(Fig. 1)。類洞交通については、冠動脈

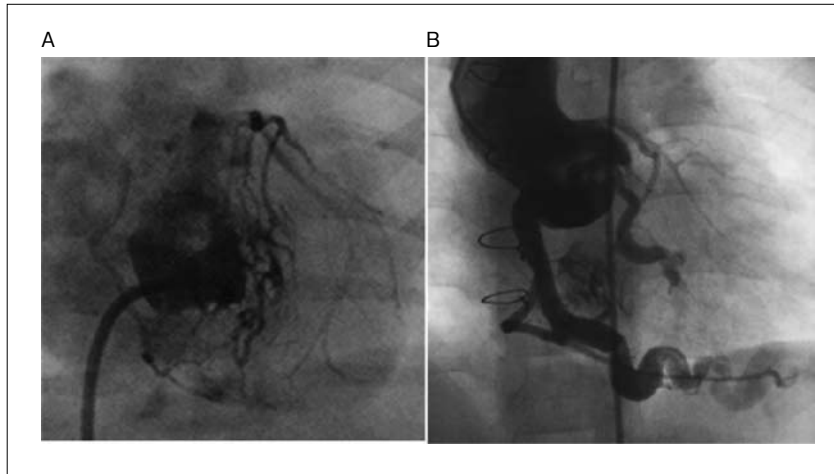


Fig. 2 Sinusoidal communication  
 A: Major Sinusoidal communication (neonate)  
 B: Major Sinusoidal communication (2 years after Fontan procedure)

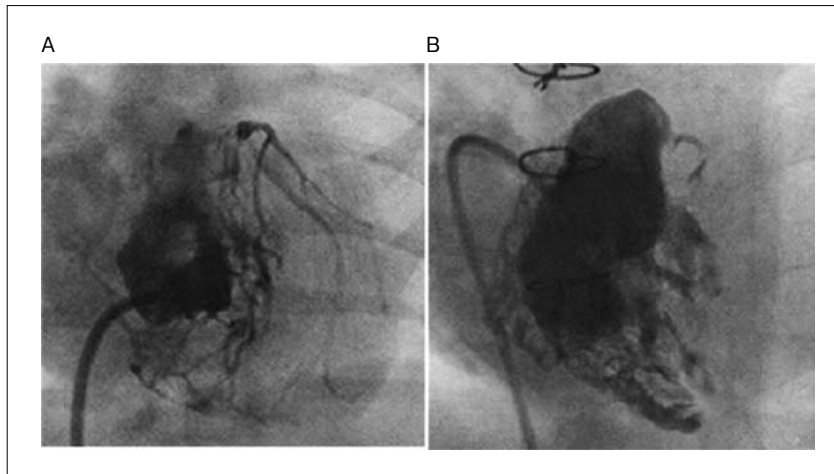


Fig. 3 Regression of sinusoidal communication  
 A: 6 days  
 B: 14 months

の離断や狭窄を伴い冠循環が右心室からの血流に依存する場合は右心室の減圧は禁忌とされる。また、メジャーな類洞交通の症例では右心室の減圧は盗血により心筋虚血を惹起するおそれがある (Fig. 2)。ただし類洞交通は時間経過により消退する場合もあり、かかる場合は治療方針の柔軟な変更も考慮すべきである (Fig. 3)。三尖弁については、右心室圧の上昇を伴っているため中等度を超える逆流はしばしばみられる。右心室圧が下がった状況での逆流軽減の見込み、外科的成形術の適応について、逆流の程度のみでなく弁自体の形態診断をもとに判断する必要がある。

### 治療方針決定のための科学的根拠

PAIVS の治療と予後に関する報告は数多くあるが、研究目的の相違があること、二心室修復 / Fontan 型修復、カテーテル治療 / 外科治療が混在すること、わが国と海外では医療事情も異なることなどより、臨床の場にエビデンスとして活用するためには若干の整理とサマライズが必要である。数ある報告から二心室修復の成立条件、カテーテル治療の可能性、予後規定因子などに絞って要旨をレビューしたものを治療体系が現状に近づいた年代から報告施設、診療科とともに列記する。

Table 1 Management algorithm in PAIVS based upon morphological features

Definitive repair	Tricuspid valve Z-score	RVEDV	Tricuspid valve dysplasia	RV dependent coronary circulation	Initial treatment
Biventricular	> -1.5	> 70%	no	no	BPV RVOTR
Controversial	-1.5 - -4.0	40 - 70%	yes	no (major sinusoids may be present)	*
Fontan	< -4.0	< 40%	any	Yes (major sinusoids are common)	SP shunt

RVEDV : right ventricular end-diastolic volume (% of normal predicted value), BPV: balloon pulmonary valvuloplasty, RVOTR : right ventricular outflow tract reconstruction, SP shunt : systemic-pulmonary shunt, \* decided according to institutional strategy and informed consent

### 1995年ミシガン大学小児科<sup>3)</sup>

三尖弁 Z-score 平均 0.8 の群にバルーン弁形成術を行い、後の外科治療介入は不要

三尖弁 Z-score 平均 -1.8 の群ではバルーン弁形成術後、外科治療介入が必要

### 1997年トロント小児病院小児科<sup>4)</sup>

三尖弁 Z-score > -4.5 かつ右室依存性冠循環がない症例でバルーン弁形成術は考慮に値する

### 2000年ユタ大学小児科<sup>5)</sup>

三尖弁輪径／僧帽弁輪径 < 0.5(三尖弁 Z-score 平均 -2.3±1.2)の症例では二心室修復不成立

### 2003年トロント小児病院小児科<sup>6)</sup>

30例のうち27例でバルーン弁形成術に成功したが、うち14例でBTシャント術を要した

死亡5例を除く生存者中16例(三尖弁 Z-score 平均 -3.0)で二心室修復成立

三尖弁 Z-score は経時的な成長なし

### 2004年台湾大学小児科<sup>7)</sup>

三尖弁 Z-score 平均 -0.5(-3.5 ~ 1.0)の35例のうち31例でバルーン弁形成術に成功

後に外科治療追加を要した9例を含めて、28例が二心室血行動態を維持

### 2005年イギリス・アイルランド多施設調査<sup>8)</sup>

168例中67例がバルーン弁形成術もしくは外科治療で右室流出路再建を受け、44+9(additional procedureあり)例で二心室修復成立

右心室拡大と unipartite morphology が生命予後不良因子

三尖弁 Z-score や類洞交通は生命予後不良因子となり得ず

### 2006年シンシナティ大学外科<sup>9)</sup>

三尖弁 Z-score 平均 -0.7 の14例中11例でバルーン

弁形成術に成功、うち5例のみ退院でき、最終的手術回避は3例のみ

### 2007年コロンビア大学外科<sup>10)</sup>

三尖弁 Z-score 平均 -1.8 の44例中17例にバルーン弁形成術を行い、後の外科治療介入不要例は2例のみ

二心室修復成立16例の三尖弁 Z-score はすべて -3.0以上

Ebstein 奇形の合併が二心室修復不成立のリスク要因

### 2009年マイアミ小児病院外科<sup>11)</sup>

三尖弁 Z-score 平均 -0.5(-2.0 ~ 1.1)のバルーン弁形成術を実施した10例のうち7例でシャント手術を要した

最終的に7例で二心室血行動態、3例が1.5心室修復

また、国内施設からの治療方針、成績に関する報告について(学会抄録を含む)、同様にサマライズして以下に示す。

### 国立循環器病研究センター小児科<sup>12)</sup>

13例にバルーン弁形成術を試み12例で成功し11例が二心室修復成立

三尖弁 Z-score > -1.7, 右室拡張末期容積 > 59% of normal で全例二心室修復成立

### 兵庫県立こども病院外科<sup>13)</sup>

右室拡張末期容積(%N)×三尖弁輪径(%N) > 4000 なら二心室修復の施設方針

### 静岡県立こども病院小児科<sup>14)</sup>

三尖弁輪径 > 60% of normal(z-score > -1.7に相当)で二心室修復可能

### 福岡市立こども病院小児科<sup>15)</sup>

右室拡張末期容積 > 60% of normal, 三尖弁輪径 >

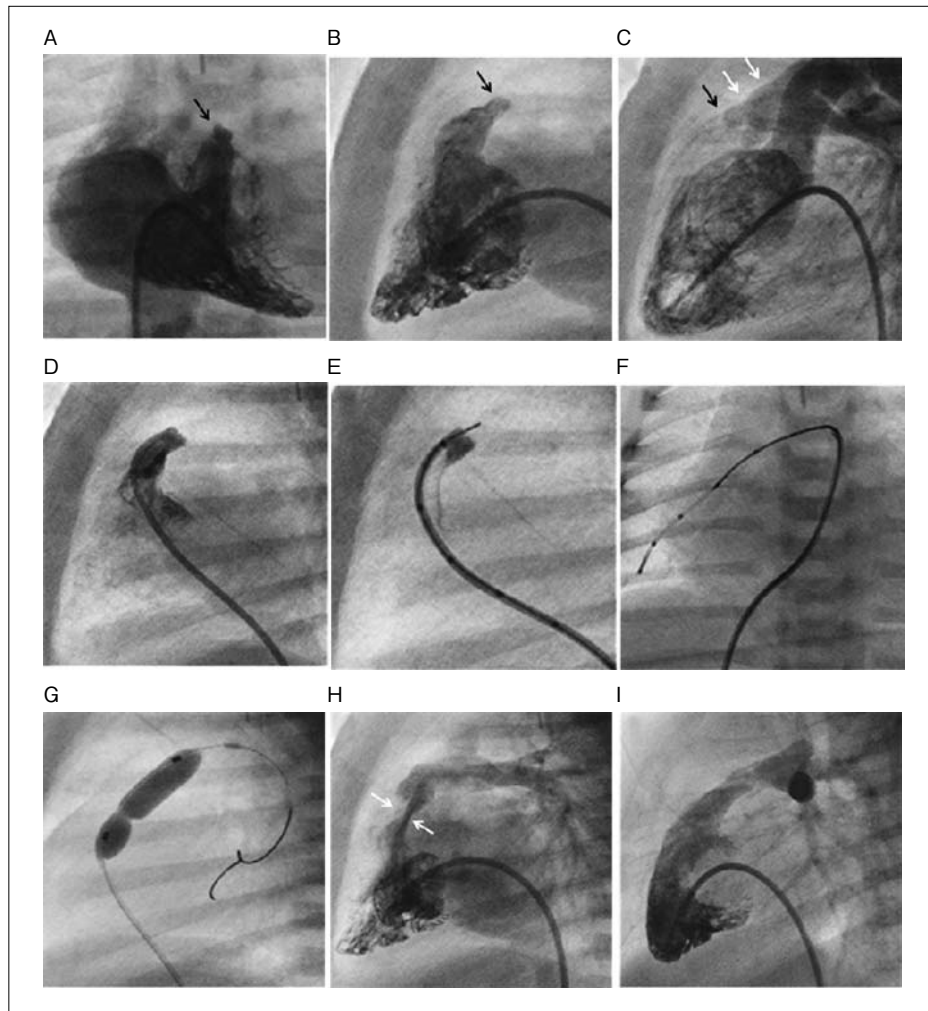


Fig. 4 Balloon pulmonary valvuloplasty  
 A, B, C: Angiographic imaging of right ventricle and pulmonary artery  
 Black arrow: atretic pulmonary valve  
 White arrow: pulmonary trunk  
 D: Hand injection of contrast medium for adequate catheter position  
 E: Valve perforation using hard tip of a guidewire  
 F: Use of micro catheter in order to squeeze through a small hole  
 G: Balloon valvuloplasty  
 H: Infundibular stenosis just after BPV (arrow)  
 I: RVG after second BPV at three months of age as a final intervention for this case

80% of normal で二心室修復可能

国内多施設アンケート調査(JPIC 学会集計)<sup>16)</sup>

三尖弁 Z-score 平均  $-3.2 \pm 2.7$  の 99 例のうち 73 例でバルーン弁形成術に成功。うち 93% の症例で二心室修復成立

以上、海外から国内の施設方針およびその方針で治療を行った成績を俯瞰してみると、二心室修復の成立条件は極めて幅広く、治療者側の方針決定に影響される部分が少なくないと考察される。キーポイントとな

る条件により Table 1 のように分類して初期治療を検討する姿勢が妥当と考えられる。この表では二心室修復の方針とする条件を general agreement を意図して厳しく設定しており、この群であれば高率に二心室修復が達成可能と考えられる。本疾患の治療に造詣が深い Alwi M の総説<sup>17)</sup> では三尖弁の Z-score により、 $-2.5$  以上は RFV (radiofrequency valvotomy and balloon dilatation)、 $-2.5$  から  $-4.5$  は RFV + PDA stenting ± balloon atrial septostomy、 $-5.0$  以下は PDA stenting and balloon atrial septostomy or systemic-pulmonary shunt というフロー

チャートが提唱されている。医療事情の相違、PDA stenting が標準的治療戦略に組み込まれているか否かの違いがあるが参考にすべきである。どちらも分類が3つであることは本疾患の多様性を反映しており、初期治療後の病態の変化が幅広く、経過が予測に反することもしばしばあるため、変化した病態に応じた柔軟な治療方向性の修正が必要となることを認識すべきである。なかでも右心室の心筋肥厚や類洞交通は軽快もしくは消退する変化をたどる場合がある一方、三尖弁の Z-score は時間経過による増加が望めないこと<sup>6)</sup>、三尖弁の形態異常が重要な予後規定因子であること、すなわち二心室(±三尖弁形成術)／Fontan 型修復の選択に際して決定的要因となること<sup>10)</sup>は、最良の転帰を目指して治療方向性の舵取りをするうえで幹となる事実として知っておくべきである。

## 治療の実際

### 1. 初期対応

診断確定後にまず行うことは現在の血行動態を支える構造の確保であり、具体的には動脈管開存の維持のためにプロスタグランジン E<sub>1</sub> を使用することと、もし心房間交通が制限的であれば balloon atrial septostomy(BAS)を行うことである。BAS の手法においても先を見据えた選択が必要となる。二心室修復を目指すのであれば心房間交通を大きくしすぎない controlled BAS の配慮が望ましく、Fontan 型修復を想定するならば少なくとも Glenn 手術までの期間に心房間交通が再度制限的にならないよう十分な拡大が必要となる。動脈管の開存が十分であれば、通常は徐々に高肺血流傾向が進行する。肺血流量コントロールのためには低酸素濃度ガス吸入療法、人工換気、利尿薬の使用等で対応する。

### 2. カテーテル治療

エコー診断により右心室-肺動脈間に連続性を作成する選択をした場合は経カテーテル的 balloon pulmonary valvuloplasty(BPV)と外科的右室流出路再建術の2つの方法がある。BPV は技術的に難易度が高く合併症の危険性も大きいため、適応の判定を慎重に行ううえで外科的バックアップのもとに実施すべきとされている。実施時期は日齢3から日齢14程度までが一般的である。まず血行動態の評価を行うとともに右心室造影で右心室形態やサイズ、類洞交通を描出して適応の再評価を行う。左心室造影により肺動脈弁から主肺動脈および左右肺動脈と動脈管の形態を確認し、両造影

を頭の中で合成して治療部位をイメージする(Fig. 4A～C)。右室流出路にアクセスするカテーテルは穿孔用のガイドワイヤーを支える硬さと適度なしなやかさを併せ持つ右冠動脈用 Judkins を用いる。通常カテーテルは右室流出路-肺動脈の長軸より腹側に向かいやすいため、必要なら右心室造影を参考に第1第2カーブを強くする、第3カーブをつける等の熱成形を施す。カテーテルのエンドホールが正しい向きにあるか否かを Y 字コネクターから hand injection で造影して確認するが、この造影とカテーテル位置の微調整を納得行くまで反復することが大切である(Fig. 4D)。われわれは 4F 右冠動脈用 Judkins とマイクロカテーテルを親子カテーテルとして、0.018 インチスプリングガイドワイヤーの硬端 5～7 mm を 40～60 度程度曲げて穿刺している。ガイドワイヤーをカテーテル先端まで進めると、再度腹側に先端の向きがずれやすいため、穿刺直前にも造影して微調整・確認を行う。穿刺に成功したらガイドワイヤーを慎重に少しだけ進め、ワイヤーに沿ってマイクロカテーテルを肺動脈に挿入する(Fig. 4E, F)。マイクロカテーテルを肺動脈末梢まで進めてガイドワイヤーを 0.014～0.018 インチの硬く支持力のあるものに交換する。まず low profile の径 2 mm 程度のバルーンで前拡張を行い、肺動脈弁輪径の 115～125% 程度までのサイズのバルーンを用いて弁形成を行う(Fig. 4G)。有意な肺動脈弁閉鎖不全を合併すると、順行性血流のみでは維持不可能となった際の BT シャントや動脈管からの血流による circular shunt を招くおそれがある。初回は小さめのものにとどめておくほうが無難であり、特に条件が厳しく Fontan 型修復に進む可能性もある症例では留意を要する。

### 3. 術後管理

BPV を実施すると右心室圧は通常体血圧と同等以下に低下するが、右心室のコンプライアンスが改善して心房間の右左短絡が減り、十分な肺血流が得られるようになるまでには時間を要する。それゆえ、しばらくの間はプロスタグランジン E<sub>1</sub> の使用は必須である。BPV 後の外科治療介入は必ずしも二心室修復を否定しないとされるが<sup>6, 10, 11)</sup>、プロスタグランジンの拙速な中止は本来必要のない BT シャントを余儀なくされる危険性を増すと考えられる。また、BPV 後は程度の差はあるが漏斗部狭窄が顕在化するため(Fig. 4H)、エコー所見や経過に応じて  $\beta$  ブロッカーの使用を考慮する。時間経過による漏斗部狭窄および右心室拡張能の改善を見極めた段階で、必要であれば追加の BPV を考慮する。BPV により肺動脈弁閉鎖不全を合併し

た場合、その血行動態への影響に関しては初回治療時よりもこの時期のほうが認容されることが考えられる。数回までのBPVがdefinitive repairとなることが本疾患の最良の転帰である(Fig. 4 I)。本疾患に合併する心房中隔欠損はしばしば幼児期以降も開存し、両方向性短絡もしくは右左短絡を呈することが多い。成長に伴う変化を観察したうえでカテーテル閉鎖、外科的閉鎖を検討する。

### おわりに

PAIVSの診断と内科的管理について、最終的修復を意識した解剖学的特徴によるサブグループ分類と初期治療方針の決定にフォーカスを当てて概説した。本疾患では同一診断名であるにもかかわらず病態に幅広い相違を有するため、新生児期に形態診断を行う段階で最終的修復に至る将来像を描くことが不可欠である。しかし、時間経過に伴う病態の変化がしばしば予測に反することも認識し、当初の治療方針にとらわれずに変化に対応して柔軟に方針転換することも必要である。その過程において揺れ動き彷徨しないためには、治療方針を決定するいくつかの条件のうち、三尖弁のサイズや形態異常など変化が少なく最終治療の決定的要因となるものと時間経過により変化し得る因子を区別して対応することが肝要と考えられる。

### 【参考文献】

- 1) Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, et al: Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp962-963
- 2) 中澤 誠, 服部恵子: 純型肺動脈閉鎖症. 高尾篤良, 門間和夫, 中澤 誠, ほか(編): 臨床発達心臓病学 第2版. 東京, 中外医学社, 1997, pp523-526
- 3) Fedderly RT, Lloyd TR, Mendelsohn AM, et al: Determinants of Successful Balloon Valvotomy in Infants With Critical Pulmonary Stenosis or Membranous Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. J Am Coll Cardiol 1995; **25**: 460-465
- 4) Justo RN, Nykanen DG, Williams WG, et al: Transcatheter Perforation of the Right Ventricular Outflow Tract as Initial Therapy for Pulmonary Valve Atresia and Intact Ventricular Septum in the Newborn. Catheter Cardiovasc Diagn 1997; **40**: 408-413
- 5) Minich LL, Tani LY, Ritter S, et al: Usefulness of the preoperative tricuspid / mitral valve ratio for predicting outcome in pulmonary atresia with intact ventricular septum. Am J Cardiol 2000; **85**: 1325-1328
- 6) Humpl T, Söderberg B, McCrindle BW, et al: Percutaneous Balloon Valvotomy in Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum Impact on Patient Care. Circulation 2003; **108**: 826-832
- 7) Wang JK, Wu MH, Lin MT, et al: Follow-Up Results of Patients With Pulmonary Atresia and Intact Ventricular Septum Undergoing Transcatheter Pulmonary Valvotomy. (abstract). J Am Coll Cardiol 2004; **44**(Suppl): 397A
- 8) Daubeney PEF, Wang D, Delany DJ et al: for the UK and Ireland Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum: Predictors of early and medium-term outcome in a population-based study. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; **130**: 1071-1078
- 9) McLean KM, Pearl JM: Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum: Initial Management. Ann Thorac Surg 2006; **82**: 2214-2220
- 10) Hirata Y, Chen JM, Quaegebeur JM, et al: Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum: Limitations of Catheter-Based Intervention. Ann Thorac Surg 2007; **84**: 574-580
- 11) Hannan RL, Zabinsky JA, Stanfill RM, et al: Midterm Results for Collaborative Treatment of Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. Ann Thorac Surg 2009; **87**: 1227-1233
- 12) 北野正尚, 矢崎 諭, 木村晃二, ほか: PAIVSの長期予後. (会)第21回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会抄録集, pp60
- 13) Yoshimura N, Yamaguchi M, Ohashi H, et al. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: Strategy based on right ventricular morphology. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; **126**: 1417-1426
- 14) 黒崎健一, 天野実華, 満下紀恵, ほか: 純型肺動脈閉鎖症に対する右室流出路拡大手術後の右室成長について—三尖弁輪径と右室拡張末期容積の推移— 日小循環誌 2000; **16**: 663-668
- 15) 佐川浩一, 石川司朗, 石川友一, ほか: PA/IVS症例における初回右室流出路再建術の意義. (会)第21回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会抄録集, pp43
- 16) 安河内聡, 金成海, 小野安生: 純型肺動脈閉鎖症に対するカテーテル治療—多施設研究報告. (会)第21回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会抄録集, pp42
- 17) Alwi M: Management Algorithm in Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. Catheter Cardiovasc Interv 2006; **67**: 670-686