

ported to be more predictive of gefitinib response or demographics compared with the exon 21 mutation.<sup>9,15,16</sup> The response rate in our analysis was also higher in patients with the exon 19 deletion mutations (58.3%) compared with those with L858R (33.3%).

In tumors from patients not treated with either gefitinib or erlotinib, the 2369C>T mutation (T790M) seems to be extremely rare. We have identified only 2 cases of this mutation in 109 tumors (1.8%).

Large-scale screening requires a rapid and sensitive technique. At the present time, EGFR mutation detection is most commonly performed by direct DNA sequencing of the EGFR kinase domain. However, direct sequencing has several disadvantages with regard to clinical use. The most notable of these is a low detection rate when DNA from clinical samples is used, presumably because of the presence of high rates of contaminated normal and fibrous tissues in tumor samples. Detection of mutations by this method requires at least 30% of the mutated DNA in a sample.<sup>17</sup>

Some investigators have attempted to improve the sensitivity of detection of EGFR mutations in samples containing a mixture of tumor and normal cells. Wookey et al. reported that the ARMS method (Scorpion Amplified Refractory Mutation System technology) was superior to the direct sequencing method and introduced the WAVE method for detecting EGFR mutations.<sup>18</sup> Moreover, EGFR mutations were detectable using the ARMS method in serum DNA from patients with NSCLC.<sup>19</sup> One attempt involved the detection of EGFR mutations using a LightCycler PCR assay.<sup>20</sup> SSCP assay is more sensitive than direct sequencing and is a more rapid method.<sup>21</sup> Recently, 2 rapid and sensitive methods have been demonstrated: the peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp method<sup>22</sup> and mutant-enriched PCR assay.<sup>23</sup> In these studies, EGFR mutations were detected in the presence of 1000-fold and 2000-fold wild-type EGFR genes, respectively.

Indeed, some of the above methods seem to be more sensitive than our method, however, our method does not require special equipment such as real-time PCR machines using multiple dyes like in the Scorpion ARMS and peptide nucleic acid-locked nucleic acid clamp PCR methods. Thus, compared with the other techniques, ours is relatively simple, cost-effective, fast, and reliable as we can see the mutated bands directly. The sensitivity for detection of mutations by our method is also sufficiently high as it is able to detect mutations in samples containing as few as 1% mutated cancer cells (Figure 3A). Although a variety of different mutations are seen spanning the entire EGFR TK domain, 94% reside in exons 18 (5%), 19 (48%), and 21 (41%).<sup>24</sup> Using the PCR-RFLP analysis, more than 90% of the mutations in the EGFR gene can be immediately recognized.

Specimens of lung tumor usually contain substantial proportions of normal cells, such as fibrous tissue and peripheral blood cells. Also, normal cells, such as inflammatory cells or mesothelial cells, are also contained in the pleural effusion of lung cancer patients, in addition to tumor cells. Contaminated wild-type DNA interferes with accurate analysis. Most epithelial cells express EGFR, whereas cells of

hematopoietic origin are usually EGFR-negative.<sup>25</sup> Using cDNA instead of genomic DNA for the PCR-RFLP, we can minimize the influence of the contaminated hematopoietic or other nontumor cells, which have no EGFR expression. We compared the sensitivity of cDNA and genomic DNA samples in pleural effusion from NSCLC patients when using the RFLP assay. We were able to detect the mutation bands only when a cDNA sample was used (Figure 3B). Thus, PCR-RFLP using cDNA is more sensitive than using DNA, particularly when analyzing contaminated samples.

In conclusion, mutations in the EGFR TK domain define a new molecular type of lung carcinoma that is likely to respond to EGFR TK inhibitors. Good clinical independent predictive factors are suggested to be a nonsmoking history, younger age ( $\leq 65$ ), and histotype of adenocarcinoma, but not female sex. The PCR-RFLP assay described here is a rapid and reliable method for the screening of EGFR kinase domain mutations in lung cancer patients with various types of samples, as we can minimize the influence of contaminating cells having no EGFR expression using cDNA. The sensitivity, cost, and simplicity of the procedure are satisfactory for genetic testing of lung cancer patients at the clinical laboratory level. RFLP will be one of the useful assays for predicting the sensitivity of NSCLC patients to EGFR-TKIs.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Professor Toru Takebayashi of the Department of Public Health, School of Medicine, Keio University for his excellent advice with regard to the statistical analysis, and Mrs. Miyuki Yamamoto for her technical assistance with the molecular analyses.

## REFERENCES

- Jemal A, Murray T, Ward E, et al. American Cancer Society Cancer statistics, 2005. *Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
- Tanovic A, Alfaro V. Gefitinib. Current status in the treatment of non-small cell lung cancer. *Drugs Today (Barc)* 2004;40:809-827.
- Ross JS, Schenkein DP, Pietrusko R, et al. Targeted therapies for cancer 2004. *Am J Clin Pathol* 2004;122:598-609.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness in non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-2139.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-1500.
- Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13306-13311.
- Sordella R, Bell DW, Haber DA, et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004;305:1163-1167.
- Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23:2493-2501.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005;23:2513-2520.
- Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6829-6837.

11. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-792.
12. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2:e73.
13. Tomizawa Y, Iijima H, Sunaga N, et al. Clinicopathologic significance of the mutations of the epidermal growth factor receptor gene in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:6816-6822.
14. Kuo CW, Chen YM, Chao JY, et al. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest* 2000;117:354-357.
15. Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Shigematsu H, et al. Increased HER2 gene copy number is associated with response to gefitinib therapy in epidermal growth factor receptor-positive non-small cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:5007-5018.
16. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:3908-3914.
17. Bosari S, Marchetti A, Buttitta F, et al. Detection of p53 mutations by single-strand conformation polymorphisms (SSCP) gel electrophoresis: a comparative study of radioactive and nonradioactive silver-stained SSCP analysis. *Diagn Mol Pathol* 1995;4:249-255.
18. Wookey A, Ellison G, Donald E. Comparison of methods for the detection of mutations in the epithelial growth factor receptor gene. *In 96th Ann Meeting Am Assoc Cancer Res* 2005;46:1250, abstract 5287.
19. Kimura H, Kasahara K, Kawaiishi M, et al. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in serum as a predictor of the response to gefitinib in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:3915-3921.
20. Sasaki H, Endo K, Konishi A, et al. EGFR mutation status in Japanese lung cancer patients: genotyping analysis using LightCycler. *Clin Cancer Res* 2005;11:2924-2929.
21. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, et al. EGFR mutations in non-small cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:857-865.
22. Nagai Y, Miyazawa H, Huqun, et al. Genetic heterogeneity of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cell lines revealed by a rapid and sensitive detection system, the peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Cancer Res* 2005;65:7276-7282.
23. Asano H, Toyooka S, Tokumo M, et al. Detection of EGFR gene mutation in lung cancer by mutant-enriched polymerase chain reaction assay. *Clin Cancer Res* 2006;12:43-48.
24. Chan SK, Gullick WJ, Hill ME. Mutations of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer—search and destroy. *Eur J Cancer* 2006;42:17-23.
25. Real FX, Rettig WJ, Chesa PG, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in human cultured cells and tissues: relationship to cell lineage and stage of differentiation. *Cancer Res* 1986;46:4726-4731.

## A case report of surgical correction for congenital mitral regurgitation with subvalvular apparatus abnormality

Mikihiko Kudo, MD · Ryohei Yozu, MD  
Ryo Aeba, MD · Kiyokazu Kokaji, MD  
Naritaka Kimura, MD · Shiro Iwanaga, MD

Received: 28 August, 2007 / Accepted: 4 October, 2007  
© The Japanese Association for Thoracic Surgery 2008

**Abstract** We report a successful complex mitral valve plasty using port access minimally invasive cardiac surgery for congenital mitral regurgitation that presented as an abnormality of the subvalvular apparatus. A 16-year-old male patient received a diagnosis of mitral regurgitation resulting from tethering of the anterior mitral leaflet and posterior mitral leaflet caused by an abnormality in papillary muscle insertion and a hypoplastic chordae tendineae. The posterior leaflet was closely tethered to the tips of the papillary muscle with essentially no chordae tendineae. The flexibility of the leaflet was restored by surgically removing the abnormal chordae, and reconstruction of chordae tendineae of the anterior leaflet was carried out using three loops and of the posterior leaflet using one loop with a loop technique method. As an additional procedure for persistent regurgitation, an edge-to-edge technique to the posterior commissure side was performed, after which the mitral regurgitation disappeared.

**Key words** Loop technique · Mitral valve plasty · Subvalvular apparatus abnormality · Port access minimally invasive cardiac surgery · MICS

### Introduction

Various surgical techniques have been reported for mitral valve plasty (MVP), all of which show good results.<sup>1,2</sup> MVP is enabled by adjusting various techniques in the case of a complicated lesion. We report a successful complex MVP using port access minimally invasive cardiac surgery (MICS)<sup>3</sup> for congenital mitral regurgitation that presented as an abnormality of the subvalvular apparatus.

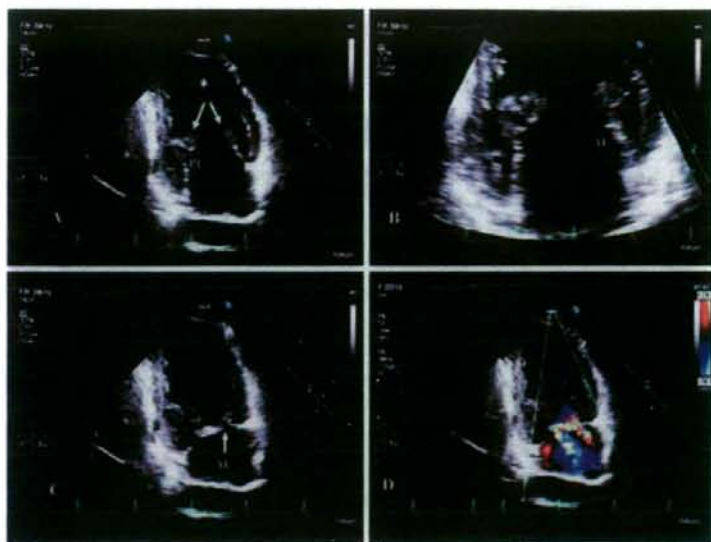
### Case report

A 16-year-old male patient who had been followed for 4 years at another hospital under a diagnosis of mitral regurgitation (MR) was referred to our hospital for a detailed examination because he became aware of breathlessness during exercise. On admission, his height was 159 cm, body weight was 57 kg, and blood pressure was 116/70 mmHg. On physical examination, a high-pitched systolic regurgitant murmur (Levine III/VI) at the lower left sternal border and a low-pitched early-diastolic rumble at the apex were detected. Electrocardiography showed left ventricular hypertrophy with normal sinus rhythm. Echocardiography revealed moderate MR resulting from tethering of the anterior mitral leaflet (AML) and posterior mitral leaflet (PML) caused by an abnormality in papillary muscle insertion and a shortening of the chordae tendineae. Notably, the PML was closely tethered to the tips of the papillary muscle with essentially no chordae tendineae (Fig. 1). Progression of MR was accepted in comparison with an echo provided by another hospital. LV end-diastolic and end-systolic dimensions (LVEDD/LVESD) were 58/38 mm, and the

M. Kudo (✉) · R. Yozu · R. Aeba · K. Kokaji · N. Kimura  
Department of Surgery, School of Medicine, Keio University,  
35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan  
Tel. +81-3-3353-1216; Fax +81-3-5379-3034  
e-mail: m-kudo@sc.itc.keio.ac.jp

S. Iwanaga  
Department of Cardiology, Keio University, Tokyo, Japan

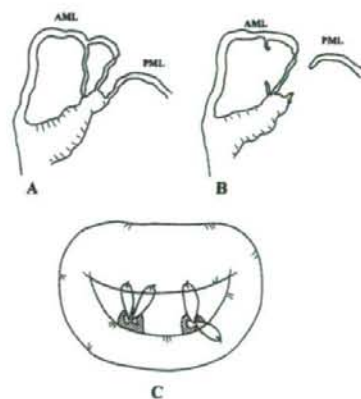
**Fig. 1** Preoperative echocardiography. **A,B** Abnormality in papillary muscle insertion (\*). The posterior leaflet was severely tethered to the tips of the papillary muscle with essentially no chordae tendineae. **C** A central part of the anterior leaflet was tethered by secondary chorda tendineae (arrows). **D** Doppler color flow image shows the regurgitation jet from the two junctions of the mitral valve. **A,B** Diastolic phase; **C,D** systolic phase. *PL*, posterior mitral leaflet; *AL*, anterior mitral leaflet



LV ejection fraction was 59%. The posteromedial papillary muscle insertion site and inferoposterior LV wall showed severe hypokinesis. Under cardiac catheterization, a pressure study showed that LV end-diastolic pressure was 13 mmHg and pulmonary artery wedge pressure was 12 mmHg. Furthermore, LVEDV showed 178.7 ml, showing potential for the enlargement of left ventricle volume.

### Operative technique

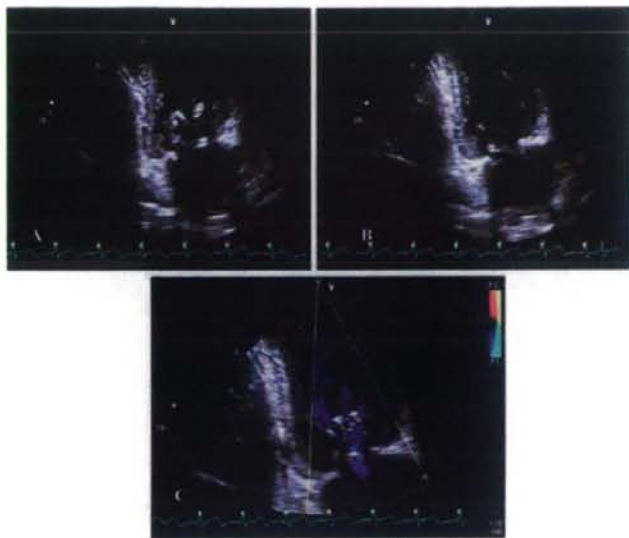
Cardiac exposure was obtained by right anterior small thoracotomy by means of port access MICS. The mitral valve and subvalvular apparatus were observed via right-sided left atriotomy. The flexibility of the AML was maintained and the leaflet was approximately normal; however, two secondary chorda tendinae were fixed to a portion of the central part of the AML. The PML presented a fixation such that it was drawn into the free wall of the left ventricle. The secondary chorda tendinae of the AML was removed, and the flexibility of the PML was restored by surgically removing the three short chordae tendinae that had been attached to it. Next, replacement of these chordae tendinae was performed using the loop technique (5-0 Gore-Tex polytetrafluoroethylene sutures).<sup>4</sup> After having fixed the neochordae with two loops to each papillary muscle, reconstruction of the AML was carried out using three loops and of the PML using one loop (Fig. 2). A coaptation line and movement of the bileaflet valve proved satisfactory in



**Fig. 2** Schematic presentation of the surgical procedure. Secondary chordae of the anterior leaflet and abnormal shortening of chordae of the posterior leaflet were divided to allow the flexibility of the leaflet (**A,B**). Reconstruction using a loop technique of the AML was carried out using three loops and of the PML using one loop. *AML*, anterior mitral leaflet; *PML*, posterior mitral leaflet

this plasty; however, a small degree of MR remained on the posterior commissure side. As an additional procedure for persistent MR, an edge-to-edge technique to the posterior commissure side was performed, after which the MR disappeared. Ring annuloplasty was carried out using a 32-mm Cosgrove annuloplasty ring. After this procedure, transesophageal echocardiography revealed a dramatic reduction of MR; however, extremely mild mitral stenosis remained (Fig. 3). The postoperative course was uneventful.

**Fig. 3** Postoperative echocardiography showed physiological movement of both leaflets and no residual mitral regurgitation



## Discussion

In this case, because the MR had resulted from abnormal papillary muscle insertion and marked foreshortening of the chordae tendineae, use of the standard MVP procedure was difficult. For valvuloplasty in younger patients, the ideal approach is to perform valve plasty while securing as wide a mitral valvular area as possible to allow for future physical growth. A valvular excision and resuture can cause partial degradation of leaflet mobility as a result of consolidation and cicatrization.<sup>5</sup> In this patient, therefore, the loop technique was employed in an attempt to preserve the mobility of the posterior mitral leaflet, to allow a broad range of plasty and to maintain as large a mitral valve area as possible.<sup>6</sup> The aberrant short chordae causing tethering were therefore surgically removed to permit recovery of the flexible leaflet. Because multiple neochordae tendineae were necessary in this case, artificial chorda replacement was employed using the loop technique. Using this method, a satisfactory coaptation line was successfully formed by reconstruction with neochordae, and a loop technique method that permitted multiple and simultaneous replacement proved effective.<sup>4</sup> A second congenital anomaly resulted in a papillary muscle being present in the vicinity of a mitral valve. It appeared likely that physiological movement of the leaflet would be inhibited by this papillary muscle because it was in close proximity to the leaflet edge. As a solution, the distance between the papillary muscle and the valve leaflet was increased by fixing the neochorda unit to the central portion of the

papillary muscle. Preservation of physiological leaflet motion was thus enabled.

Valve replacement can now be performed safely with relatively low morbidity and mortality. However, the MVP is preferable in young patients because it reduces the need for long-term anticoagulation treatment and provides a more physiological correction of the lesion. MVP in MR caused by congenital anomaly appears to be feasible by adopting various techniques, as was demonstrated in this case. In addition, initial operations using port access MICS will enable safe reoperation using standard procedures in the future.

## References

1. David TE, Ivanov J, Amstrongs S, Christie D, Rakowski H. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(5):1242–9.
2. David TE, Armstrong S, Sun Z. Replacement of chordae tendineae with Gore-Tex suture: a ten-year experience. *J Heart Valve Dis* 1996;5:352–5.
3. Yozu R, Shin H, Maehara T. Minimally invasive cardiac surgery by the port-access method. *Artif Organs* 2002;26: 430–7.
4. Oppell UOV, Mohr FW. Chordal replacement for both minimally invasive and conventional mitral valve surgery using pre-measured Gore-Tex loops. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2166–8.
5. Kudo M, Yozu R, Kokaji K, Iwanaga S. Feasibility of mitral valve repair using the loop technique. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007;13:21–6.
6. Kudo M, Yozu R, Kokaji K, Anzai T, Iwanaga S. Mitral valve plasty using “loop technique” method. *Heart* 2006;38(5): 459–65.

Clinical Engineering 別冊

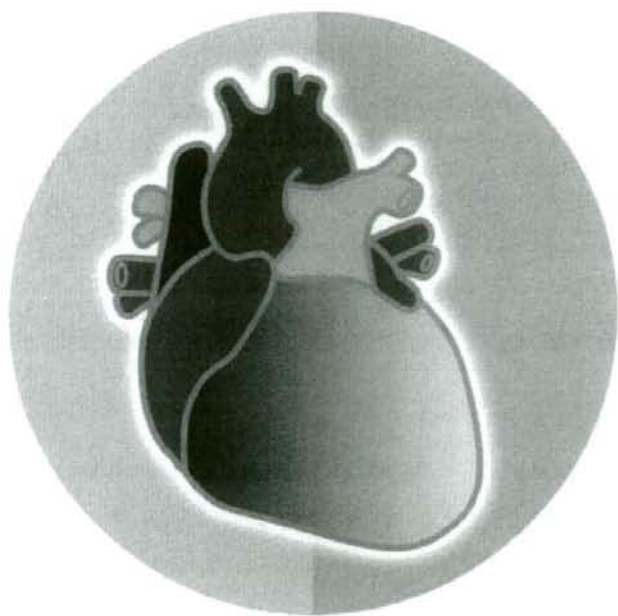
# 心臓手術の実際

外科医が語る術式、臨床工学技士が語る体外循環法

[編集]

許 俊鋭

(東京大学医学部心臓外科・重症心不全治療開発講座)



秀潤社

## Ⅲ-4. 心内膜床欠損症に対する手術と体外循環法

—慶應義塾大学—

心内膜床欠損症(ECD)は、近年では atrioventricular canal defect または atrioventricular septal defect (AVSD, 房室中隔欠損症)と表記されることが多い。ここでは、ファロー四徴症(TOF)などの合併心疾患がなく、かつ二心室修復が可能なものを対象とする。また本疾患の半数以上はダウン症候群を合併している。ここでは、慶應義塾大学における心内膜床欠損症手術の術式について医師が、その術式に対応した体外循環法について臨床工学技士が解説する。

医師

## 心内膜床欠損症に対する手術



## 心内膜床欠損症の解剖学、病態生理

心内膜床欠損症(ECD)は、心室間交通量の度合により部分型、移行型、完全型に分類され、完全型はさらに共通前尖の形態により Rastelli A, B, C型に分類される。C型は共通前尖が分葉せず心室中隔と腱索の連続がないものをいう。A型は共通前尖が分葉している部分において多数の細かな腱索によって支持されている。B型はまれである。しかし、心内膜床は発生学上、心房中隔と心室中隔とともに、僧帽弁や三尖弁に相当する左右房室弁を形成する基になる(図1)ので、ECDは形態上も病態生理上も症例ごとで異なり、分類することよりも1つのスペクトラムとしてとらえるほうが理解しやすい。

部分型は、心房位での左右短絡のみで心室間交通のないものをいい、一次孔欠損(ostium primum)と表記されることもある。左側房室弁(僧帽弁に相当)の前尖には cleft といわれる裂け目があり、これは腱索付着による左室自由壁からの支持がないという点で、正常僧帽弁交連の弁接合と大きく異なっている。左右房室弁は心室中隔の尾根と接合することにより連続してい

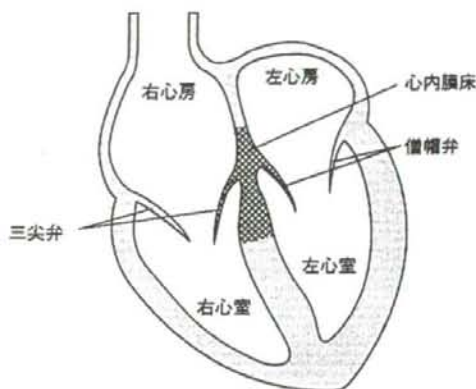


図1 心内膜床の位置

るが、それらの弁口は互いに独立している。修復術の適応が心房間交通のみである場合は、二次孔型心房中隔欠損と同様、3歳以上が手術時期となる。しかし、左側房室弁閉鎖不全による左心不全を呈する場合には早期に手術する。

移行型は、心室間交通が少量のみ存在するもので、一般的に部分型よりも心房位での左右短絡・僧帽弁閉鎖不全ともに高度で、しばしば、より早期に修復術が必要になる。また部分型と異なり共通前尖と共通後尖は連続していないが、

ごく短い腱索により心室中隔の尾根に固定されている。

完全型は、心房位での左右短絡に加えて心室間交通が大きく、unrestrictive(血行力学上無制限な交通)になっているものを指す。乳児期に多量の心室間左右短絡による左心不全症状、または肺血管閉塞性病変の進行をきたすことが多いため、乳児期早期が修復術の適切な時期である。特にダウン症候群の場合には肺血管閉塞性病変の進行が速いので、特に修復術時期を遅らせないことが重要である。左右房室弁は共通となっていて、その形態も症例ごとで異なる。

外科的に最も重要な解剖学的ポイントは左側房室弁の形態であり、一般に左側弁尖の形成が良好なほど、左側方尖が付着している弁輪周囲に占める角度が大きいほど、また左側共通前後弁尖を支持する腱索が豊富なほど、修復が容易である。

## 2

### ECD に対する手術

修復術の至適時期については前述の通りである。なお、肺動脈 banding(絞扼)術の適応は、現在では人工心肺の絶対的禁忌(脳出血やRSウ

イルス感染など)に限定されている。手術術式は完全型を中心に記述する。

まず、胸骨正中切開し、胸腺部分切除の後、心房中隔パッチ用に心膜を採取し、動脈管は体外循環前に閉鎖しておく。人工心肺のカニュレーションは、上行大動脈に送血用を、上下大静脈に脱血用を挿入し、中等度低体温高流量体外循環とする。左室ベントを右上肺静脈より挿入する。上行大動脈を遮断し、順行性心筋保護液注入により心停止とする。房室間溝に平行に大きく右房切開をする。房室弁の形態を歪ませないように配慮して吊り糸をかけて視野を展開する。この手術では、十分な時間をかけて心内解剖を評価し、修復の全体的計画を決定してから修復の針糸をかけ始めることが特に肝要である。

左室内を晶液で充満させて共通房室弁を閉鎖位とし、心室中隔尾根上で共通前後弁尖の kissing point(接合点)を見付けて、これを中心として分割線を決める。分割線の約80%の長さを長径とした半弧形 GORE-TEX® パッチ(ジャパンゴアテックス(株))を作成して心室中隔欠損閉鎖用とする。まずこのパッチの弧状下縁を心室中隔右側面に連続縫合で縫着する。腱索付着を可及的に温存する。次に、GORE-TEX® パッ

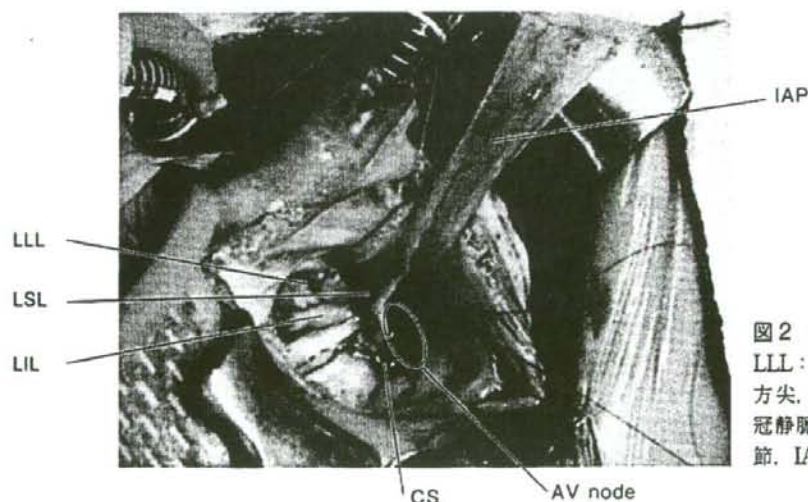


図2 術中写真

LLL: 左側方尖, LSL: 左上  
方尖, LIL: 左下方尖, CS:  
冠静脈洞, AV node: 房室結  
節, IAP: 心房中隔パッチ。



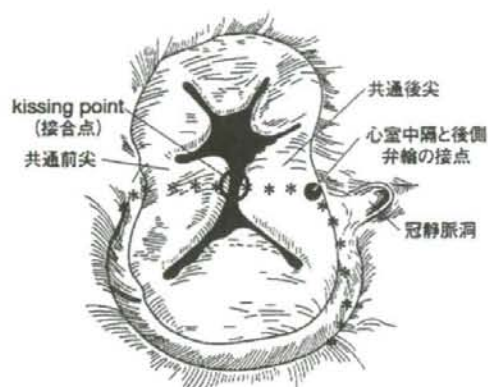


図3 共通房室弁と慶應義塾大学における心房中隔パッチ縫着線(\*)

チの上縁，共通前後弁尖の分割線，心房中隔パッチ下縁の順でU字縫合をかけ固定する(図2)。心房中隔パッチの後側縫合線をとるときの房室結節の避け方は右房側と左房側の2法があり，我々は後者を採用している(図3)。なお，房室結節の位置の指標はあくまでも心室中隔と後側弁輪の接点であり，しばしば左房側変位がみられる冠静脈洞開口部ではない。

次に，左側房室弁形成のために再び左室を充填させる。弁形成の内容はcleft閉鎖と必要に依

じてKay-Reed弁輪縫縮である。原則としてcleftは全長にわたり閉鎖する。理由は，この部分の残存/再発閉鎖不全が再手術の原因のほとんどであるからである。最後に，心房中隔パッチを連続縫合で縫着して心内操作を終了する。心拍動再開を待って右房切開を閉鎖し，体外循環から離脱する。心房と心室にベーシングリード，肺動脈カテーテルを挿入して閉胸する。

移行型，部分型においては，基本的に心室中隔欠損を除いた後半部分と同等と考えてよい。



### 術式に関連した周辺知識

体外循環離脱後，血行動態が不安定なときには，経食道または経心表面心エコーで特に左側房室弁機能を評価することが肝要である。ECDは術後数日までの間に肺高血圧crisis(急激な発症：PH crisis)を引き起こすリスクが高いため，肺動脈圧を連続的に監視しながら，高濃度酸素，高換気量，筋弛緩による呼吸管理を必要な時間行うことにより，そのリスクを最小限とする。もしPH crisisを引き起こした場合には，一酸化窒素ガス吸入療法を行う。

## 心内膜床欠損症手術における体外循環

### 1 標準的小児体外循環システム

#### 1-1 人工心肺システム構成

Sorin Group Deutschland社(旧・STÖCKERT社)製人工心肺装置「SⅢ(インファントモデル)」(ポンプコンソール3基ベース)にて小児から成人の体外循環まで対応可能なシステムを構成している。ローラポンプはすべてダブルヘッドポンプ(直径85mm)を使用する。送血ポンプは症例によりポンプヘッド部のチューブ径1/4インチ(流量 $\leq 1.5$  l/min)と5/16インチ(流量 $\leq 2.0$

l/min)を使用し，流量 $> 2.0$  l/minの症例より遠心ポンプを使用する。脱血方法は全症例，陰圧吸引補助脱血とし，充填量の削減，操作性・視認性の向上を図っている。表1に体外循環の回路サイズと充填量を示す。また，このほかにV-V MUF用に「JMSマルチフローポンプMF-01」((株)ジェイ・エム・エス)を2基搭載する(図4)。

#### 1-2 特徴

新生児・乳幼児は，成人に比べて毛細血管の透過性が高く，体外循環において水分・血漿成分が間質へ漏出しやすい状況にある。よって，

表1 慶應義塾大学における体外循環の回路サイズと充填量

患者区分(体重)	≤ 10 kg	≤ 15 kg	≤ 20 kg	≤ 30 kg	≤ 40 kg	> 40 kg
回路区分	SSS	SS		S	M	L
ポンプ種類	ローラポンプ			遠心ポンプ		
ポンプチューブ[インチ]	1/4	5/16				
送血回路 [mm]	4.5	6	6	6	8	10
脱血回路 [mm]	6	6	6	8	10	10
充填量 [ml]	185	230	375	450	650	850
充填薬剤組成	血液充填(体重<7kg)*			無輸血・無血液製剤充填(10kg<体重)		
	赤血球濃厚液-LR®(RCC-LR) 140 ml			重炭酸リンゲル 適量		
	新鮮凍結血漿-LR®(FFP-LR) 120 ml			サリンヘス注射液*(ヒドロキシエチルデンプン7000) 5~10 ml/kg (最大500 ml)		
	20%アルブミン溶液 25 ml			20% D-マンニトール溶液 4 ml/kg		
	20% D-マンニトール溶液 4 ml/kg			ヘパリンナトリウム 2 ml		
	アルブミン充填(7kg<体重<10kg)			20% D-マンニトール溶液 4 ml/kg		
	5%アルブミン溶液 150 ml			ヘパリンナトリウム 2 ml		
	重炭酸リンゲル 50 ml					
	20% D-マンニトール溶液 4 ml/kg					
	ヘパリンナトリウム 2 ml					

\* 重炭酸リンゲル液 500 ml + α で洗浄限外濾過処理を行う。

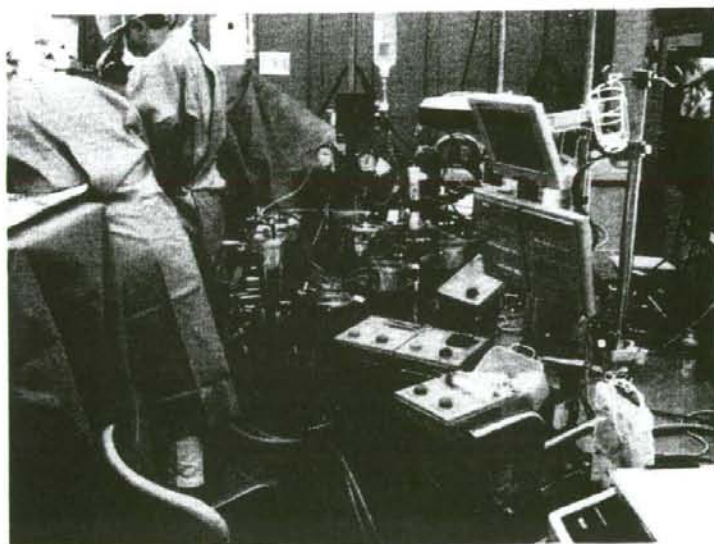


図4 慶應義塾大学における体外循環システム

体外循環中あるいは体外循環後の浮腫を軽減するためには、①希釈率を低くすること、②異物接触面積を少なくし、凝固線溶系、補体系、キニン・カリクレイン系、血小板、白血球、サイトカインなどの活性化あるいは亢進を抑えるために体外循環回路を小型化すること、③充填液

中あるいは血中の有害物質を除去することが必要である<sup>1)</sup>。当施設では、分離型ローラポンプの使用や陰圧吸引補助脱血を用いて他の脱血方法に比べ回路を短縮することで体外循環回路を小型化し、充填液の洗浄限外濾過処理、DUF、MUFを行うことで充填液中や血中の有害物質の

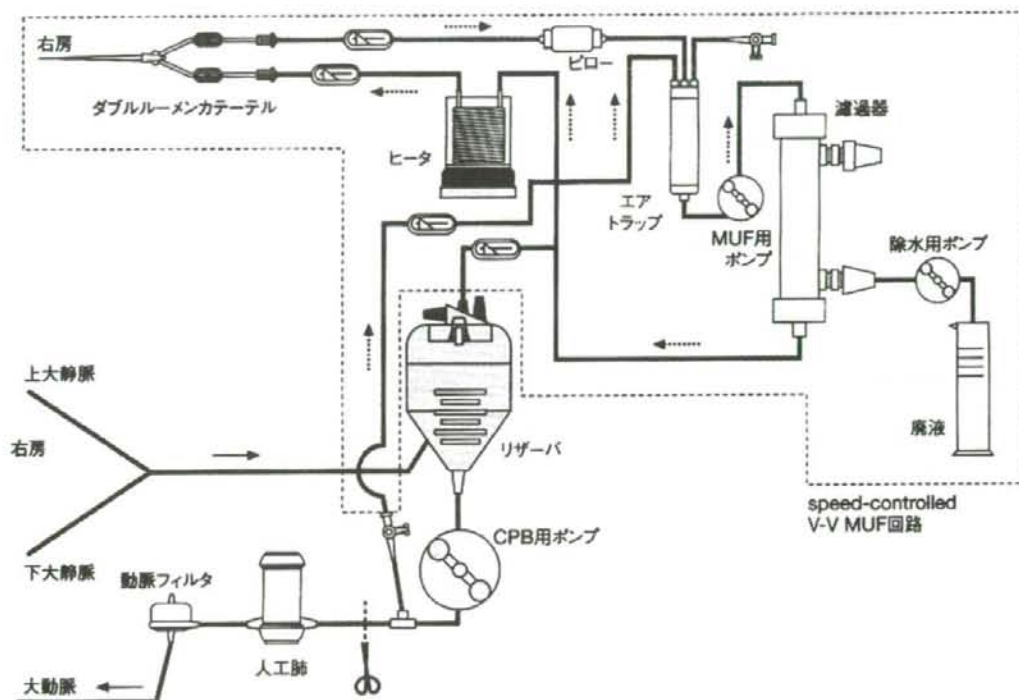


図5 MUF回路図

除去を行っている。

### 1) 充填血洗浄・血液充填組成

赤血球濃厚液-LR<sup>®</sup>(RCC-LR)1単位(140 ml)、新鮮凍結血漿-LR<sup>®</sup>(FFP-LR)1単位(120 ml)、20%アルブミン溶液 25 ml、20% D-マンニトール溶液 4 ml/kg、ヘパリンナトリウム 2 ml、重炭酸リンゲル 500 ml で体外循環回路の充填を行う。充填液が十分に攪拌されたことを確認した後、ヘマトクリット(Ht) 25~30%になるように 500 ml + α の限外濾過を行い、カリウムをはじめとする電解質の補正および有害物質の除去を行う<sup>2)</sup>。

### 2) 陰圧吸引補助脱血

当施設では、1996年より成人体外循環に陰圧吸引補助脱血を導入し<sup>3)</sup>、1999年以降、小児を含むすべての体外循環で陰圧吸引補助脱血を行っている。小児体外循環においては、落差脱血に比べ1~2サイズ細身のカニューレを使用

し、体外循環開始時の陰圧を -30 mmHg とし、脱血量に合わせて適宜増減させる。最大陰圧を -80 mmHg としているが、ほとんどの症例では -40~-50 mmHg の陰圧で必要脱血量を得ることができる。このとき、脱血回路へのエアの混入とコラプス<sup>\*1)</sup>に留意する。また、血液にかかる陰圧を正確に測定するために、脱血回路において陰圧の測定を行っている。

### 3) speed-controlled V-V MUF

当施設では、心房中隔欠損症(ASD)を除く 20 kg 未満の体外循環症例に V-V MUF を施行している。MUF の血液ポンプのほか、濾過にもローラポンプを使用しているため、濾液のスピードコントロールが容易<sup>4)</sup>である(図5)。V-V MUF

\*1 コラプス

過陰圧などにより、脱血カニューレが血管壁に吸い付いてしまう現象。

用のカテーテルは透析用ダブルルーメンカテーテル(12 Fr)を右房より挿入し、血流量( $Q_B$ )、濾過流量( $Q_F$ )は体重に関係なく、 $Q_B$  120 ml/min、 $Q_F$  40 ml/minとし15分間行う。体外循環離脱と同時にMUFを開始し、置換液は体外循環回路内残血を使用。必要に応じて濾過型人工腎臓用補液、アルブミン製剤、重炭酸リンゲル液などを追加する。

## 2 心内臓床欠損症根治手術に対する体外循環

心内臓床欠損症(ECD)手術時の体外循環は次のように行う。

### 2-1 体外循環開始前

- ① 充填血液の洗浄限外濾過処理の確認(Ht, カリウム濃度, pH など)。
- ② 中心静脈圧(CVP)のラインよりヘパリンナトリウムを3 ml/kg投与する。2分後、活性化凝固時間(ACT)の測定を行う。
- ③ ACTが200秒を超えたら、サクションポンプを回し始め、体外循環中はACTを480秒以上に維持する。送血のカニューレを開始する。
- ④ 送血回路接続後、拍動チェック、送りテストを行う。以降、血圧に留意しながら、脱血カニューレーション中の出血時など、必要に応じ適宜

表2 体外循環血流量

患者体重 [kg]	血流量 [ml/kg/min]
< 5	200 以上
5 ~ 8	180
8 ~ 10	160
10 ~ 12	150
12 ~ 15	130
15 ~ 20	120
20 ~ 30	100
30 ~ 40	80 ~ 100
40 ~ 50	70 ~ 90
50 <	60 ~ 80

送血を行う。

### 2-2 体外循環開始時

- ① 急激かつ異常な送血圧の上昇に注意しながら体外循環を開始する。
- ② 陰圧を-30 mmHgから適宜増加させながら、予定灌流量まで血流量を上げていく(表2)。予定流量が得られなければ術者に報告し、脱血カニューレの位置を調整する。
- ③ 呼吸(換気)の停止。

### 2-3 完全体外循環(図6)

- ① 上大静脈をスネアし、脱血量に変化がないか確認する。脱血量が減少するようであれば、上大静脈のカニューレの位置を調整する。
- ② 下大静脈でも同様のテストを行う。上下大静

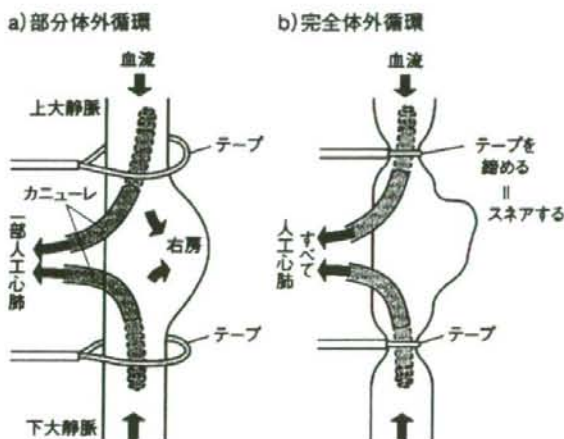


図6 部分体外循環と完全体外循環

人工心肺の開始時および離脱時には、生体での循環と人工心肺による循環の両方が行われる。このように、循環の一部分を人工心肺で担っている状態を部分体外循環(a)という。完全体外循環(b)は、開心操作を行うために上大静脈・下大静脈にそれぞれ通したテープで上下大静脈を締め(スネアするという)、上大静脈・下大静脈の血流を人工心肺に導き、体循環を人工心肺で維持する状態。

脈とも問題なければ完全体外循環に移行する。

#### 2-4 大動脈遮断

- ①大動脈遮断時の送血圧の上昇に注意する。
- ②心筋保護液を注入(10 ml/kg)し、心停止を得る。20 kg未満の症例では、術野にてシリンジで注入する。
- ③局所心冷却法を施行する。以降10分ごとに局所心冷却を行う。
- ④必要な薬液の投与、輸液、輸血などを行う。
- ⑤大動脈遮断解除直前に、心筋浮腫軽減の目的で20% D-マンニトール2 ml/kgを投与する。
- ⑥体外循環離脱時、直腸温で35.5℃以上となるように、ゆっくりと復温・保温を開始する。

#### 2-5 大動脈遮断解除～部分体外循環

- ①キシロカイン<sup>®</sup>(塩酸リドカイン、4 mg/kg)を投与する。
- ②拍動の再開を確認・観察し、必要であれば除細動を行う。
- ③徐脈であればベージング、あるいはイソプレナリン塩酸塩0.01 mgを投与し、心拍数を観察する。
- ④経食道心エコー(TEE)ガイド下でルートおよびベントよりエア抜きを行う。
- ⑤必要であればカテコラミン・血管拡張剤などの投与を開始する。

#### 2-6 体外循環離脱

- ①呼吸(換気)再開。
- ②塩化カルシウムを投与し、体血管側に容量負荷を行う。
- ③TEEによる壁運動、房室弁の評価を行う。
- ④血圧、CVPを観察しながら徐々に血流量を下げる。血流量が半分になったら下大静脈のカニューレを抜去する。
- ⑤MUFを準備する。

#### 2-7 体外循環離脱後

- ①上大静脈のカニューレを抜去し、そこからMUF用のダブルルーメンカテーテルを挿入し、速やかにMUFを開始する。
- ②MUFの効果を観察しながら、徐々にCVPを下げる。MUF施行中は体温の低下に注意する。

- ③MUF終了後、投与ヘパリンナトリウムと等量のプロタミン硫酸塩を投与する。

## 3 ECDの体外循環のポイント

ECDにおける体外循環のポイントは次の通りである。

- ①ECDは完全型、不完全型に大別されるが、その中間型や移行型も存在し、ECDのタイプ・症状により、手術時期・患者体重に幅がある。
- ②当施設においてはASD、心室中隔欠損症(VSD)、ECD、ファロー四徴症(TOF)などの軽症例では、体外循環中の最低Ht値を20%以上としているため、7 kgを無輸血充填の限界としている。
- ③ECDの手術では、完全型、不完全型にかかわらず、僧帽弁の逆流テストを行うことが多い<sup>5)</sup>。逆流テストの水分により体外循環中の血液の希釈が進むため、患者の体重によっては積極的に除水を行う必要がある。
- ④体外循環中の灌流圧は30～40 mmHgとし、クロルプロマジン塩酸塩を1～6 mg/kg分割投与するが、30 mmHgを下回る場合は血流量を上げて対処する。昇圧剤は使用しない。このことは尿量の確保においても重要である。
- ⑤小児開心術においては、腎臓の未熟性ゆえに術後腎不全の危険性が高い。術後腎不全の予防・術後の浮腫の予防のため尿量の確保は重要である。体外循環開始時にフロセミド5～10 mgを投与し、10～15分後、尿量が10 ml/kg/hrを下回るようであれば追加投与を行う。
- ⑥ECDの体外循環は、軽度低体温～常温で行う。

#### ■文献

- 1) 角 秀秋: 新生児、乳児体外循環、体外循環と補助循環、四津良平(編), p79-88, 日本人工臓器学会, 2003
- 2) Mou SS, Giroir BP, Molitor-Kirsch EA, et al: Fresh whole blood versus reconstituted blood for pump priming in heart surgery in infants, *N Engl J Med* 351(16): 1635-1644, 2004

- 3) 森田雅教, 四津良平, 又吉 徹ほか: 陰圧吸引補助脱血に適した体外循環回路の作成と臨床使用経験, 人工臓器 29: 356-356, 2000
- 4) Aeba R, Matayoshi T, Katogi T, et al: Speed-controlled venovenous modified ultrafiltration for pediatric open heart operations, Ann Thorac Surg 66(5): 1835-1836, 1998
- 5) 小柳 仁, 黒澤博身(編): 心臓血管外科手術のための解剖学, p34-37, メジカルビュー社, 1998

---

**著者****医師**

慶應義塾大学医学部外科(心臓血管)

齋庭 了 ABEA, Ryo

**臨床工学技士**

慶應義塾大学病院医用工学センター

森田雅教 MORITA, Masanori

CIRCULATION  
VISUAL BEST

# 心臓血管外科 テクニク

I 弁膜症編

総監修・監修  
慶應義塾大学 四津 良平

CIRCULATION  
VISUAL BEST

MC メディカ出版

## 7. 肺動脈弁狭窄症, 肺動脈弁閉鎖不全症

慶應義塾大学医学部外科 (心臓血管)

饗庭 了

### 1) 肺動脈弁狭窄症

#### 病態

肺動脈弁狭窄 (pulmonary stenosis ; PS) 症は, 単独の先天性心疾患としてはその7~10%を占める。むしろ心房中隔欠損や末梢性PS症などの他の先天性心疾患との合併疾患として見られることが多く, 右心系の閉塞性病変で最多の病変である。弁尖の癒合が成因であることが多い。肺動脈弁は円錐状またはドーム状の形状であり, その先端の開放部が狭小となっている。弁尖は癒合し成人例においては石灰化が見られる場合がある。弁尖が非常に厚くなっているだけで癒合がない場合には変性 (dysplasia) による狭窄である。まれにリウマチ性の炎症やカルチノイド病変の波及がPSの原因である場合があり, また Noonan, Williams, Alagille 症候群などの遺伝性, 染色体性疾患と合併していることもある。また心房中隔欠損症などに代表されるような他の心房間, または心室間レベルでの短絡病変があった場合には機能的なPSを呈することがある。これは肺動脈弁を通過する血流が増加していることによって相対的に右心室からの血流駆出の障害となる現象であり, 次第に右室圧が増加するので, 心拍出量を維持するために右心室が肥大し, さらなる肺動脈弁および弁下レベルでの圧較差を生じていくことがある。

#### 臨床経過

新生児期や乳児に有症状となるものの多くは critical PS と呼ばれ, 特有の病態生理, 臨床経過および外科治療戦略を有し, 弁膜症の範囲から逸脱するので, 本稿では幼児期以降に発症したPSを対象とする。PSは通常は大動脈弁狭窄に比較すると耐性が高く, より良好な臨床経過を取る。現代では青年期成人期に達した患者寿命は健康人と同等と考えられる。Hayes<sup>1)</sup>らの592人のさまざまな程度のPSの患者に対し, 15年以上にわたって予後の追跡調査を行った報告によれば, 手術を施行されなかったごく軽度の狭窄であれば全経過中を通じて無症状で有意な狭窄の進行は見られず, 最大収縮期圧較差が25~49mmHgの患者のうちの20%と, 圧較差が50mmHgの患者のうちの大部分が狭窄解除を要した。小児期にPSの診断がなされた患者が成人期に達している場合には, それが手術を受けているいないにかかわらず, 無症状すなわち New York Heart Association (NYHA) 心機能分類でIないしII度である<sup>2)</sup>。

右心室から肺動脈への血液の駆出に対する障害は二次性の右室肥大をもたらす。右室肥大は右心室の構造上の特性から特に流出路で顕著になりやすいので, dynamicな狭窄としてこれを助長することがある。経過につれて運動耐性の低下, 呼吸困難, 右心不全徴候を呈することがある。右心不全は重度のPS症患者の死因のうち最多のものであり, 多くは手術を行われなかった患者が30歳を過ぎてから見られるようにな



る。

感染性心内膜炎は、まれであるが重要な合併症である。感染性心内膜炎の予防は手術既往の有無やそのリスクの高低にかかわらず行う施設と不要とする施設がある。

非手術施行例のPS症では、右室圧負荷と三尖弁閉鎖不全によって主として心房粗動や心房細動などの上室性不整脈が見られることがある。上室性不整脈が見られ始めたときは右室不全の発生または悪化の前徴である可能性がある。弁切開術後の成人でも、特に血行動態上重大な病変が残存している例では、上室性および心室性不整脈が見られることがある。肺動脈弁切開術を外科手術もしくはカテーテル治療によって受けた後には肺動脈弁閉鎖不全(pulmonary regurgitation: PR)による右室拡大、残存PS、肺動脈弁下狭窄、上室性不整脈、心室性不整脈が生じることがあり、突然死の報告も存在する。

若年女性患者の場合の妊娠出産も重要な問題である。無症状の女性は妊娠中の心雑音を指摘されて初めて循環器医に診察を受ける例がある。PSが軽度ないし中等度である場合、また手術か経皮的バルーンカテーテル弁切開術で治療が成功している場合には、妊娠を無事に乗り切ることが可能である。一方、PSが重度の場合では、妊娠がそれ以前の心機能の程度にかかわらず、右心不全や心房性不整脈を悪化させることがある。このような妊娠中女性は出産前に狭窄解除を受けるべきである。経皮的バルーンカテーテル弁切開術は、心不全症状の進行が見られる妊娠女性にも行われることがある。

経過観察の必要性もPSの程度によって変わる。最大圧較差が25mmHg未満の治療歴のない成人患者は循環器医による定期的診察は不要であり、通常的生活レベルを送ることが可能である。一方、最大圧較差が25mmHg以上、または治療(外科手術またはカテーテル治療)歴のあ

る成人患者は、治療または再治療の適応になる可能性があるため生涯の経過観察を要する。狭窄の進行、PRの存在に伴う右心室のサイズや機能、三尖弁閉鎖不全の程度、また心内短絡の存在を中心に経過観察を行う。軽度狭窄例、治療後に右心室・左心室共に血行動態が良好になった例では運動の制限は不要であり、耐久性スポーツや競争、コンタクトスポーツも可能である。中等度狭窄例では血行動態が良好であっても激しい運動は控えた方がよい。最大圧較差が50mmHg以上の高度狭窄例では、治療を受けるまでは運動は制限すべきである。同様に治療後のPRや進行性右室拡大例でも肺動脈弁置換手術を受けるまでは運動は制限すべきである。これらの例でも治療が奏効すれば運動を再開することが可能である。

## 評価法

PS解除術前の評価としては、PSは軽度から中等度であれば無症状なので、胸部X線上の肺動脈拡張所見や聴診上の心雑音といったルーチンの検査で見られることもある。中等度ないし重度の狭窄例では右室肥大の進行や運動耐性の低下、呼吸困難、易疲労感、失神、胸痛、動悸などの自覚症状の出現が生じることがある。重度の狭窄例では卵円孔開存や心房中隔欠損を介して右-左短絡が生じることにより軽度のチアノーゼやばち状指が見られるようになることがある。

PS解除術が成功した症例は通常無症状となり、理学的異常所見も目立たなくなる。しかし、二次的にPRを合併して労作時呼吸困難、易疲労感、動悸などを訴える患者が少数ながら発生する。また残存狭窄が進行する例も時に見られる。McCrindleら<sup>3)</sup>の報告によれば、1981～1986年までにバルーン肺動脈弁形成術を受けた533人の患者を中期遠隔期まで追跡調査したところ、7%の患者で中等度ないし重度のPRが生

じ、狭窄解除術が成功して術直後の圧較差が36mmHg未満に減少していた患者のうち6.5%で再狭窄のために追加処置が必要になった。

理学的所見では、狭窄解除術成功患者には通常チアノーゼやばち状指を認めることはない、頸静脈波は正常となる。聴診上Ⅱ音も正常であることが多い。収縮期に柔らかい雑音が第2肋間で聴取できることがある。PRを生じている例では短い拡張期雑音も聴取できる。運動負荷による心機能検査は小児や若年成人では術前よりも改善が期待できるが、中年以降では改善が見られないことが多い。

心電図所見においては、術前に見られた右室肥大の所見は軽快消失することが多い。外科手術を受けた症例では右脚ブロックが見られることがある。胸部X線像では左肺動脈の拡張は狭窄解除成功例であっても引き続き見られるが、心胸郭比は正常に復する。心エコー検査によって残存狭窄の程度やPRの有無、右心室のサイズとその機能を評価する。PRが重度の患者ではストレステストを行って心機能の予備能を評価する。

### PS解除術の適応

ここで言及するPS解除術とは、手術もしくはカテーテル治療によるものを指す。

孤立性弁性PSは現代では外科手術による治療の対象ではないといえる。圧倒的多数の症例ではバルーンカテーテルによる弁切開術の効果が非常に高い。ただ非常にまれに漏斗部の狭窄を合併する例においてtransannular patchまたは流出路パッチを用いた手術を要することがある。

ほかに左-右短絡がある場合は、たとえそれが心房中隔欠損に見られるときであっても肺動脈弁の圧較差は誇張されていることに留意すべきである。肺動脈弁が構造的に完全に正常であって、十分なサイズがあったとしても、左-右

短絡に伴って肺血流が増加しているときは圧較差が生じる。

PS症が弁レベルでの最大圧較差が50mmHg以上であるような中等度ないし重度の場合には、たとえ無症状であっても治療適応となる。経皮的バルーンカテーテル弁切開術が通常の治療手段であるが、特に石灰化や異形成（弁尖が厚くなっているが互いの癒合は見られない）弁などでは不成功に終わることがあり、このような場合には外科的手術による弁切開術や肺動脈弁置換を要するのが普通である。さらに Noonan症候群に見られるような弁上部狭窄は経皮的バルーンカテーテル弁切開術ではすぐに再発してしまうことが多い。経皮的バルーンカテーテル弁切開術は肺動脈弁の交連の裂開によって作用する。効果的で安全な治療法である。Stangerら<sup>4)</sup>が1990年に初めての大規模な経皮的バルーンカテーテル弁切開術の効果と安全性に関して発表した論文によれば、1981～1986年までの822例（主として小児で成人は35例のみ）を調査したところ、収縮期の弁レベルにおける圧較差は平均71±33mmHgから28±21mmHgへと有意に減少したが、漏斗部狭窄がしばしば見られた。漏斗部で生じた圧較差は弁レベルの病変の重症度と無関係であったが、3～12カ月後には軽快した。このシリーズにおいての重大な合併症（死亡、血行動態の破綻、弁機能不全の固定化）の発生率は1%未満であり、外科手術と同等であった。Chenら<sup>5)</sup>の報告によれば経皮的バルーンカテーテル弁切開術を受けた成人患者53人でも収縮期の弁レベルにおける圧較差は平均91±46mmHgから38±32mmHgへと有意に減少した。また肺動脈弁の開放径も平均8.9±3.6mmから17.4±4.6mmへと有意に増加し、かつ少なくとも重度のPRは生じなかった。このようにChenらの成人の成績は小児の成績と同等であった。

## 再手術や再カテーテル治療の適応

残存狭窄が弁レベルあるいは漏斗部レベル(右室肥大が原因)のいずれにせよ、50mmHg以上である場合には再治療が考慮されるべきである。また初回治療で生じたPRが重度であって、そのために右心室の拡大が著明ないしは進行性の場合、および運動耐性が低下している場合、また心房性および心室性不整脈が継続する場合には、肺動脈弁置換手術の適応となる。

## 2) 肺動脈弁閉鎖不全症

## 病態

最重要な非医原性の肺動脈弁閉鎖不全(pulmonary regurgitation; PR)症の疾患は肺動脈弁欠損症候群であり、これはファロー四徴症の一亜型である。例外的に幼児期以降まで症状を有することなく経過して、それ以降に手術を受けることがある。

孤立性PR症は非常にまれな先天性心疾患であり、PRは多くの場合はファロー四徴症をはじめとする右室流出路の閉塞性疾患に対する修復術の際に行われた右室流出路再建術後に見られるものであるが、これらは長年にわたり悪性ではないと考えられてきた。しかし孤立性PR症は、PRが長期にわたって及ぼす影響を知る上では、他の影響を及ぼす可能性のある因子(チアノーゼ、心室中隔欠損、PS、手術による合併症など)がないので格好の疾患群としてとらえることができる。Shimazakiら<sup>6)</sup>は72人の孤立性PR症の調査の中で、20歳までは症状が出ていたのはわずかに6%であったが40歳では29%になっていて、その中の3人の患者が症状出現後平均39カ月で死亡したことを報告した。Hazard function解析では心不全症状の出現する率は主として40歳以降で幾何級数的に増加した。この報告結果はもう1つの代表的な右室容量負荷を強いる疾患である心房中隔欠損におい

ても共通する。すなわち、右室容量負荷は左心室の変形をもたらすが、小児期または若年成人期に修復された場合は完全に可逆的である<sup>7, 8)</sup>。

ファロー四徴症修復術後のPRの程度は経過中に増悪することがある。ファロー四徴症修復術直後では右室肥大が伴っているため、右室コンプライアンスは低く、また肺動脈中央部の容積は小さいか正常下限であり、また心拍数は比較的多いので拡張期はその分短い。従って、修復術直後は逆流の径は大きいにもかかわらず、このような多くの因子の組み合わせによってPRは軽度制限されていることが多い。しかし時間経過とともに右心室の1回拍出量が増加するに伴って肺動脈中心部が大きくなることでその容積が大きくなっていき、また右心室のコンプライアンスは回復する。年齢とともに心拍数が減少するのに伴って拡張期時間も増加していく。これらの組み合わせによって経過とともにPRは重症化することがまれではない。

PRによる右心室の容量負荷の右心室また左心室に与える影響が近年のいくつかの報告によって明らかになってきた。重症大動脈弁閉鎖不全が左心室に与える影響に関しては非常に多くの研究報告があるので、それらを参考にしてPRの影響を推論することができる。多くの研究者は慢性大動脈弁閉鎖不全の病期を4つに分けている。

## ①代償期

左心室は慢性大動脈弁閉鎖不全による容量負荷に反応して、拡張期容積が増加することに伴って圧容積曲線が右側移動して心室コンプライアンスが増加する。これによって拡張期容積が増加しても拡張末期圧は増加せずに維持される。また心室肥大が見られ、細胞レベルでは細胞サイズが大きくなり、心筋線維が追加され、コラーゲン含有量が低下する。以上の変化により、拡張期容積が増加しても心筋容積-心室容積比や、心筋線維の収縮末期応力や、収縮能は

維持される。1回拍出量が増加することによって全身循環血流量は維持される。この病期は数十年にわたって続くこともある。

#### ②代償機転の破綻

この病期では、左室拡大が進行しても、それに心室肥大が追い付かず心筋容積-心室容積比が減少し、後負荷すなわち収縮末期応力が増加する。その結果、心筋線維の短縮率が低下する。この病期の特徴として、左室心筋線維の短縮速度や左室駆出率などで代表される収縮能が低下するが、心筋収縮能自体は正常に維持されることが挙げられる。

#### ③さらなる左室拡大と後負荷とのミスマッチ、

##### 左室収縮機能、心筋収縮能の増悪

短い期間であれば心筋収縮能の低下は可逆的であり、大動脈弁の置換/形成術によって左心室の容量負荷を除去してやると完全な機能回復が得られることがある。

#### ④非可逆的心筋傷害

組織学的には心筋組織の線維化と間質のコラーゲンやフィブリノネクチンの増加が見られる。大動脈弁置換手術はやはり耐術可能で臨床的に軽快することがあるが、心筋の力学的な組織能は正常までには復しない。

心室の拡大に伴う生理的な心室肥大は、心室壁応力を正常に維持するために必須であるが、病期が進行すると線維化が生じることによる心室コンプライアンスの低下に伴って、この機転が破綻する。

右室容量負荷の動物実験で、重度の慢性大動脈弁閉鎖不全と酷似した点が多く報告されている。Kiriazisら<sup>9)</sup>は右室乳頭筋にin vitroで容量負荷をかける実験を行い、最大発生張力や他の心筋力学およびエネルギーの指標は、代償期の心室肥大では正常であったが、非代償期では減少していたことを示した。Kuehneら<sup>10)</sup>は心臓MRIとコンダクタンスカテーテルを用いて成長

前のブタにPRを作成し、その右心室と左心室の力学が受ける影響を調べ、右室駆出率、最大dP/dt、EmaxいずれもPR作成3カ月後の状態で低下することを示した。ドパミン負荷に対する反応は右心室、左心室共に低下していて、右室機能が傷害されることに影響を受けて左室機能も低下することが示唆された。

このようにPRの病態はその病期によって心機能に種々の影響を与える。

#### 臨床経過

Murphyら<sup>11)</sup>と、Nollertら<sup>12)</sup>は別々にフォロー-四徴症修復術後遠隔期の多数の患者を調査し、PRの臨床経過とその危険因子を報告している。いずれも術後20年を過ぎると死亡率が3倍近くに上昇することが示されている。また多くの報告を総合すると、フォロー-四徴症修復後の時間の経過とともに運動耐用量の低下、心不全、不整脈、および死亡が増加していく。また肺、腎、肝など心臓以外の臓器の問題が、しばしばこれらの患者の臨床経過を左右することが多い。

そのほかに遠隔期の死亡や重大合併症の危険因子については数多く報告されている。Khairyら<sup>13)</sup>は252人の患者の多施設での調査を行い、心室電気刺激プログラムにおける陽性結果、失神発作の既往、中等度ないし重度の肺動脈弁または三尖弁閉鎖不全、心電図でのQRS幅が180msec以上、胸部X線での心胸郭比が0.6以上の心拡大、および多種の心室性期外収縮が、突然死や心室頻拍になる危険因子であることを示した。Gatzoulis<sup>14)</sup>らは793人の6施設の患者を調査して、フォロー-四徴症修復術時の年齢が高いことと、心電図でのQRS幅が180msec以上であることの2つが突然死の独立危険因子であることを示した。中等度ないし重度のPRは心室頻拍や突然死した患者に多く見られる臨床的所見であった。三尖弁閉鎖不全の場合は上室性頻