

## 論文内容の要旨

The significance of End-Diastolic Forward Flow in patients with repaired Tetralogy of Fallot: its interaction with the left ventricular property and end-organ damage (Fallot 四徴症修復患者における拡張末期前方血流の意義と左室特性および末梢臓器障害との関連)

(高橋卓也, 齋木宏文, 佐藤啓, 栗田聖子, 中野智, 佐藤有美, 赤坂真奈美, 小泉淳一, 先崎秀明, 小山耕太郎)

(Circulation Journal 令和5年9月掲載)

## I. 研究目的

Fallot 四徴症(Tetralogy of Fallot: TOF)患者の多くは20年以上生存しているが, 中年期以降に心血管イベントの著明な増加が報告されており, その原因として両心室後負荷の増大, 不安定な中枢神経循環, 肺動脈逆流(pulmonary regurgitation: PR)や遺残肺動脈狭窄による右室負荷が想定される. 特に, TOF術後患者におけるPRは, 慢性心不全による入院, 突然の心停止, 心室性不整脈などの心血管イベントと関連することが知られている.

拡張末期前方血流(End-Diastolic Forward Flow: EDFF)は心房収縮時に右心室が拡張できずにあたかも導管のような挙動を示すことで生じる前方血流であり, 右室の拡張機能低下の指標である. TOF術後患者におけるEDFFは最近のメタ解析でPRによって右室が拡張した症例に主に観察されることが明らかになった. この報告は, EDFFは拡張期末圧容積関係が急峻になるほど右室が拡大することに起因すると解釈されるが, 右室の拡張特性は, 容積とは関連のない本来の右室の拡張のしにくさや左室機能障害, 強い後負荷など, TOF修復後に特有の血行動態的要因に影響を受けている可能性がある. 本研究は, TOF術後患者におけるEDFFが容量負荷による二次的な右室拡張障害だけでなく, 他の血行動態的負荷にも影響を受けているという仮説を検討した.

## II. 研究対象ならび方法

本研究は岩手医科大学の倫理委員会の承認を得て行った(MH2020-238).

1. 岩手医科大学循環器小児科および小児科小児循環器班で2011年から2021年の間に心臓カテーテル検査を施行したTOF修復後連続145例を本研究の対象とした.
2. EDFFは心臓カテーテル検査に最も近い時期に撮像された心エコー図を用いて測定し, カテーテル検査で得られた血行動態データとの関連を解析した. EDFFは主肺動脈のドップラー波形において30cm/sec以上の前方血流を含み, 連続した3心周期で波形が明

らかであった場合に陽性と定義した。この前方血流の速度、時間、速度-時間積分 (velocity-time integral: VTI) を計測し、平均値との関連を解析した。EDFF が定義を満たさない症例は除外した。

3. 2 群間の比較には、Student の t 検定または Mann-Whitney の U 検定を適宜用いた。カテゴリカルデータにはカイ二乗検定を用いた。EDFF と血行動態指標の関係は線形回帰分析で解析した。p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。すべての統計解析は JMP Pro 16.2.0 (SAS Institute, Inc, Cary, NC) を用いて行った。

### III. 研究結果

1. 145 例のうち、EDFF は 47 例で陽性 (E-TOF) 、75 例で陰性であった (N-TOF) 。残りの 23 例は EDFF が 3 拍連続でみられないか波形が不十分であり、解析から除外した。
2. E-TOF は N-TOF よりも右室拡張末期容積指数が大きかった。このことは肺動脈逆流分画が高いことに起因すると考えられ、逆流量を含めた一回拍出量係数が高かった。
3. 造影後の圧変化を測定したところ、E-TOF では中心静脈圧 ( $p=0.01$ ) 、LV 拡張末期圧 (end diastolic pressure: EDP) ( $p<0.01$ ) が著しく増大していた。使用した造影剤量は両群で同等であり、N-TOF に比べて E-TOF は両心室の拡張予備能が低下していることが明らかとなった。
4. EDFF の形態は RVEDP, LVEDP と関連しており、拡張期の LV 圧が EDFF の形態に影響を与える可能性が示唆された。
5. EDFF-VTI は E-TOF の心房収縮時三尖弁流入血流量と関連したことから、EDFF は右房収縮に伴う右室付加容量を右室が受け止められない、つまり右室拡張機能障害を示す指標であることが確認された。
6. EDFF はナトリウム利尿ペプチドと関連がない一方で EDFF の面積は体血管抵抗、肝静脈楔入圧と関連しており、①左室拡張末期圧だけでなく左室後負荷の影響も受けること、②EDFF に対する反作用として肝うっ血を反映すること、が示唆された。血小板数の減少、Fib-4 index の上昇と関連したことから、肝うっ血に伴う肝障害と関連する可能性も示唆された。

### IV. 結 語

TOF 術後患者において EDFF の存在は容量負荷があることと関連する。一方、EDFF の形態は、右室拡大だけでなく、左室循環や後負荷に影響を受けた右室拡張障害、更に反作用としての静脈うっ血と臓器障害を反映した。従って EDFF を指標とした循環管理が臓器うっ血に伴う臓器障害や心室負荷の軽減に寄与し、本疾患患者の長期予後改善に寄与する可能性があり、長期予後との関連も踏まえて検討を継続することが必要である。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 森野 禎浩 (内科学講座:循環器内科分野)  
副査 特任教授 黒田 英克 (内科学講座:消化器内科分野)  
副査 准教授 齋木 宏文 (小児科学講座)

Fallot 四徴症 (Tetralogy of Fallot: TOF) は多くが長期生存するようになり、中年期以降に増加する心血管イベントの予防・管理が課題となった。右室拡大が進行した TOF 術後患者では、心エコー検査において、肺動脈弁に拡張末期前方血流 (End-Diastolic Forward Flow: EDFF) が認められ、その活用が期待されるが、詳細な検討が不足している (研究の経緯)。2011 年から 2021 年に心臓カテーテル検査を施行し得た TOF 修復後連続 145 例を本研究の対象とし、EDFF の速度、時間、速度-時間積分 (velocity-time integral: VTI) を計測し、患者背景や心エコー・カテーテル検査値の EDFF の有無による群間比較、EDFF と各血行動態指標の線形回帰分析を行った。(方法の概略)。EDFF 陽性は 47 例 (E-TOF)、陰性は 75 例 (N-TOF) であった。E-TOF は N-TOF よりも右室拡張末期容積指数が有意に大きかった。造影検査後に E-TOF では中心静脈圧、左室拡張末期圧が有意に増大していた。EDFF-VTI は右室及び左室拡張末期圧、体血管抵抗および肝静脈楔入圧、心房収縮時三尖弁流入血流量と相関し、肝障害の指標である血小板数、Fib-4 index とも有意な相関が認められた。以上から、TOF 修復後患者において、EDFF の存在や VTI は右室拡大だけでなく、左室循環や後負荷に影響を受けた右室拡張障害と関連し、更に静脈うっ血と臓器障害も反映すると考えられた (結果の概略)。

本論文は、EDFF を指標とした循環管理が、臓器障害や心室負荷の軽減に寄与する可能性を示唆し、TOF 修復後患者の管理・治療の質向上に有益な情報と考えられ、学位に値する (研究の価値)

### 試験・諮問の結果の要旨

本研究のデザインや得られた結果、疾患に関連する基本的知識について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有している。また、剽窃・盗作等の研究不正はない。

### 参考文献

- 1) Abnormal Inferior Vena Cava course mimicking Inferior Vena Cava Interruption with azygos continuation in the postoperative patient with Omphalocele (臍帯ヘルニア術後患者における下大静脈遮断と奇静脈結合様の病態を呈した下大静脈走行異常) (高橋卓也、他 6 名と共著).  
Journal of Echocardiography, 2022 年 9 月 21 日オンライン掲載
- 2) Postoperative Evaluation of Total Anomalous Pulmonary Venous Connection Using 320-Row Multidetector Computed Tomography (320 列 CT を用いた総肺静脈還流異常症の術後評価 (豊島浩志、他 4 名と共著)  
Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, 6 巻, 2 号 (2022) : p48-53.