

症例報告

4D flow MRI を用いた血行動態評価が有用であった TCPC 術後導管屈曲、蛋白漏出性胃腸症の 1 例

藤田 周平¹⁾, 山岸 正明¹⁾, 宮崎 隆子¹⁾, 前田 吉宣¹⁾, 板谷 慶一¹⁾, 谷口 智史¹⁾,
本宮 久之¹⁾, 星野 真介²⁾, 宗村 純平²⁾, 夜久 均³⁾

¹⁾京都府立医科大学附属小児医療センター小児心臓血管外科

²⁾滋賀医科大学小児科

³⁾京都府立医科大学心臓血管外科

Hemodynamics Assessment with Four-Dimensional Flow MRI for a Case of Total Cavopulmonary Connection with Extracardiac Conduit Kinking and Protein-Losing Enteropathy

Shuhei Fujita¹⁾, Masaaki Yamagishi¹⁾, Takako Miyazaki¹⁾, Yoshinobu Maeda¹⁾, Keiichi Itatani¹⁾,
Satoshi Taniguchi¹⁾, Hisayuki Hongu¹⁾, Shinsuke Hoshino²⁾, Junpei Somura²⁾, and Hitoshi Yaku³⁾

¹⁾Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

²⁾Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

³⁾Department of Cardiovascular Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Four-dimensional flow magnetic resonance imaging (4D flow MRI) visualizes three-dimensional pulsatile blood flow and allows quantification of the mechanical stress to the cardiovascular system. We report a case of total cavopulmonary connection (TCPC) with a kinked extracardiac conduit in a 14-year-old boy with protein-losing enteropathy (PLE), for which a 4D flow MRI assessment of hemodynamics proved useful. Aged 2 years, the patient underwent extracardiac TCPC with an 18-mm expanded polytetrafluoroethylene conduit for a single right ventricle and pulmonary atresia. He developed PLE 3 years later, which was controlled with steroids. Aged 14 years, computed tomography revealed a kinked conduit with calcification. Cardiac catheterization showed no drop in pressure in the kinked portion, but the mean pulmonary arterial and right ventricular end-diastolic pressures were elevated. A systemic right ventricular pressure curve demonstrated a slow pressure decrease in the isovolumic relaxation phase, with a prolonged time constant, and 4D flow MRI demonstrated no flow acceleration through the kinked portion or in the systemic ventricle, with sufficient low-flow energy loss. We decided initially to optimize the patient's medication to improve diastolic dysfunction, and then to perform a conduit exchange in the future once the steroid dose was reduced.

Keywords: 4D flow MRI, protein-losing enteropathy, total cavopulmonary connection, hemodynamics, flow energy loss

Four-dimensional flow magnetic resonance imaging (4D flow MRI) による血流可視化によって 3 次元的な血流の拍動がとらえられ、さらに 3 次元血流速度分布の流体力学的な解析は wall share stress や flow energy loss 等の心血管系への力学的なストレスを定量可能とし、先天性心疾患の治療方針決定への応用が期待される。今回心外導管型 Fontan 術後の導管の屈曲と蛋白漏出性胃腸症 (protein-losing

2018 年 5 月 14 日受付, 2018 年 7 月 4 日受理

著者連絡先: ☎ 602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町 465 京都府立医科大学附属小児医療センター小児心臓血管外科

藤田周平

doi: 10.9794/jspccs.34.197

enteropathy: PLE) のため循環動態の把握が治療方針に関わる症例に対して 4D flow MRI での血流解析を行ったため報告する。症例は、右室型単心室、肺動脈閉鎖の 14 歳男児であった。2 歳時に心外導管 total cavopulmonary connection (18 mm expanded polytetrafluoroethylene グラフト) を施行し、術後 3 年目に PLE を発症、ステロイド依存状態となった。CT で心外導管中央に石灰化を伴う屈曲を認め、再手術適応評価のため精査を行った。カテーテル検査では屈曲部での圧較差は認めず、平均肺動脈圧と RVEDP の上昇を認め、等容拡張期の圧低下の遅れを認めた。4D flow MRI では導管屈曲部および心室内での血流加速ではなく、flow energy loss は有意でなかった。この結果より導管交換のみでは PLE 改善が見込めないことが示唆され、心室の拡張障害に対する内科的治療を先行する方針となった。

はじめに

Fontan 手術は単心室患者および二心室修復不能な機能的単心室を有する複雑心奇形患者に対する最終的な機能的血行動態修復術である。しかし肺心室を持たない正常とは異なる非生理的な循環であるため、Fontan 術後遠隔期には心不全、不整脈、蛋白漏出性胃腸症 (protein-losing enteropathy: PLE)、低酸素血症、肝硬変等の種々の合併症が生じることが知られている。さらに Fontan 循環の複雑な血行動態はこれら合併症の予後や病態生理の理解を困難にしている。今回我々は 4D flow MRI (four-dimensional flow magnetic resonance imaging, 3 次元シネ位相コントラスト MRI)¹⁾ と呼ばれる手法を用いて Failing Fontan 症例の血行動態を詳細に検討し、治療方針の決定に役立てたので報告する。

症 例

14 歳男性。身長 121.9 cm、体重 26.8 kg。両房室弁右室挿入、左室低形成、肺動脈閉鎖、動脈管開存に対して 1か月時の BT シャント変法、10 か月時の両方向性 Glenn 手術を経て、2 歳時に 18 mm expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) グラフトを用いた total cavopulmonary connection (TCPC) 手術が行われた。5 歳時に四肢浮腫、腹水貯留、下痢が出現し、PLE の診断となった。いったんは副腎皮質ステロイドが著効したものの、減薬や中止で再発を繰り返し、ステロイド依存状態となった。骨粗鬆症の合併により 8 歳時には胸腰椎圧迫骨折を発症した (Fig. 1)。14 歳時に撮像した CT (computed tomography) で TCPC の導管に石灰化を伴う屈曲と軽度の狭窄 (最狭部断面積は正常部の 41.2%) が指摘された (Fig. 2)。

内服薬は以下の通りである。フロセミド 20 mg、スピロノラクトン 90 mg、ワーファリン 1.6 mg、アスピリン 50 mg、タダラフィル 20 mg、イミダプリル 1.4 mg、プレドニゾロン 25 mg (隔日)。

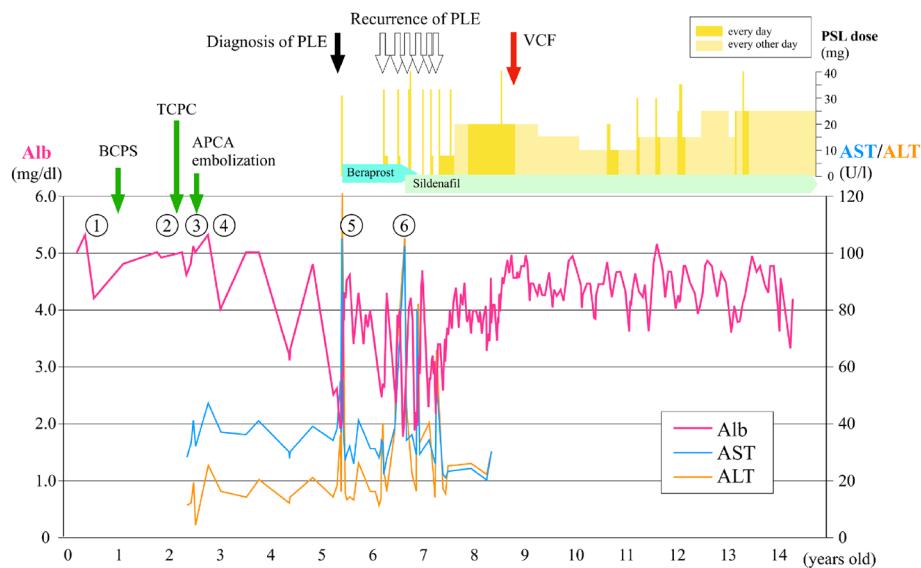
現症は血圧 102/66 mmHg、脈拍数 92 回/分、経皮的酸素飽和度 (SpO_2) 94%、呼吸音は清、心音は I, II 音とも亢進減弱はなかった。肝下縁は季肋下 3 cm まで大きく触知した。胸部単純 X 線では心胸郭比 38% で肺野に異常所見なく胸水も認めなかった。ADL は自立しているが、ごく最近になって NYHA 分類は II 度程度へとわずかに進行した。

血液検査所見は WBC 8000/ μL , HCT 46.9%, TP 5.2 g/dL, Alb 3.7 g/dL, AST 18 U/L, ALT 18 U/L, ALP 436 U/L, γ -GTP 37 U/L, T-BIL 1.23 mg/dL, K 3.1 mEq/L, BUN 5.8 mg/dL, CRE 0.35 mg/dL, BNP 8.19 pg/mL, IgG 110 mg/dL であった。

心電図は洞調律で特記すべき異常なく、QRS 幅は 0.07 秒であった。

心臓超音波検査では FAC (fractional area change) は 54% と主心室収縮能は良好で房室弁逆流も僧帽弁より軽度認めるのみであった。経三尖弁血流の E/A は 1.3 で E/e' は 10 以下であった。上下大静脈および心外導管内の血流は吸気呼気とともに順行性かつスムーズに流れしており、Fontan 循環に明らかな異常は認めなかった。

難治性 PLE の原因評価と導管屈曲部の精査のため、心臓カテーテル検査が行われた。下大静脈造影では導管屈曲部の狭窄度は導管径の 50% であった。肺動脈圧は 17/15(平均 15) mmHg、下大静脈圧は 15/14(平均 15) mmHg とやや高値であったが、屈曲部前後の引き抜き圧較差は 0 mmHg であった。また、上下大静脈造影では明らかな側副血行路は認めず、導管屈曲部での造影剤の異常な pooling も認めなかった。肺血管抵抗は 1.57 unit· m^2 であった。右室拡張末期容積 (right ventricular end-diastolic volume: RVEDV) は 74.4 mL (Z score -0.41) と心拡大ではなく、右室壁運動も良好で駆出率 (ejection fraction: EF) は 74%、心係数 (cardiac index: CI) も 2.59 L/min/ m^2 と保たれていたが、拡張末期圧 (right ventricular end-diastolic pressure RVEDP) 14 mmHg と上昇を認めた。房室弁逆流は I 度のみであった (Fig. 3)。

(a) Clinical Course of PLE**(b) Cardiac Catheterization**

	①	②	③	④	⑤	⑥
SVCP, mmHg	8	20	20	13	18	14
IVCP, mmHg	8	8	20	12	17	14
mean PAP, mmHg	20	19	20	12	16	12
RVEDP, mmHg	13	6	20	6		10
RVEF, %	60	57	58			

Fig. 1 Clinical course of PLE and cardiac catheterization data

(a) Clinical course of PLE. Line graph, changes in blood test results. Yellow bar chart, prednisolone dose. PLE, protein-losing enteropathy; BCPS, bidirectional cavopulmonary shunt; TCPC, total cavopulmonary connection; APCA, aortopulmonary collateral artery; VCF, vertebral compression fracture; PSL, prednisolone. (b) Cardiac catheterization: Each circle numbers are corresponding to them in the line graph in (a). SVC, superior vena cava; IVC, Inferior vena cava; PAP, pulmonary artery pressure; RVEDP, right ventricular end-diastolic pressure; RVEF, right ventricular ejection fraction.

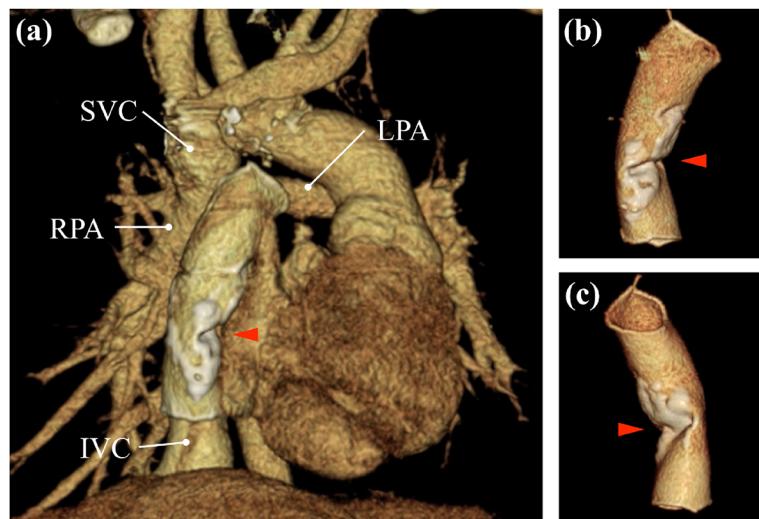


Fig. 2 Three-dimensional computed tomography

Three-dimensional computed tomography showing a bent conduit with calcification (red arrow heads). (a) Total cavopulmonary connection was performed with an extracardiac conduit that was extracted and observed from the front (b) and back (c) sides. SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava; RPA, right pulmonary artery; LPA, left pulmonary artery.

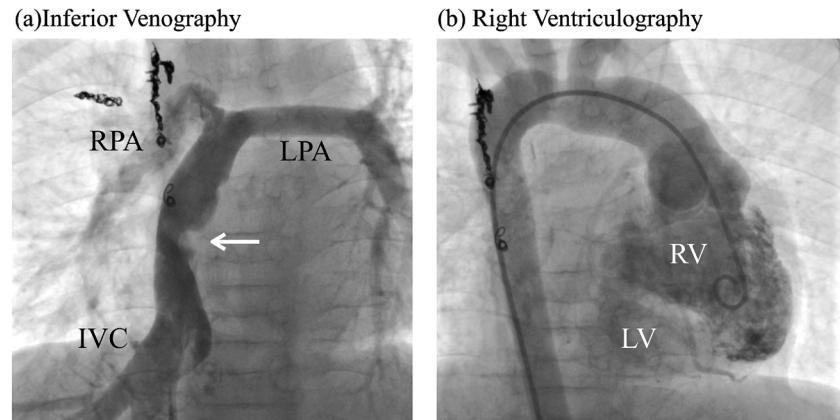


Fig. 3 Cardiac catheterization findings

(a) Inferior venography showing 50% stenosis in the extracardiac conduit (white arrow). (b) Right ventriculography showing no increase in right ventricle end-diastolic volume, a preserved right ventricular ejection fraction, and a small rudimentary left ventricle. IVC, inferior vena cava; RPA, right pulmonary artery; LPA, left pulmonary artery; RV, right ventricle; LV, left ventricle.

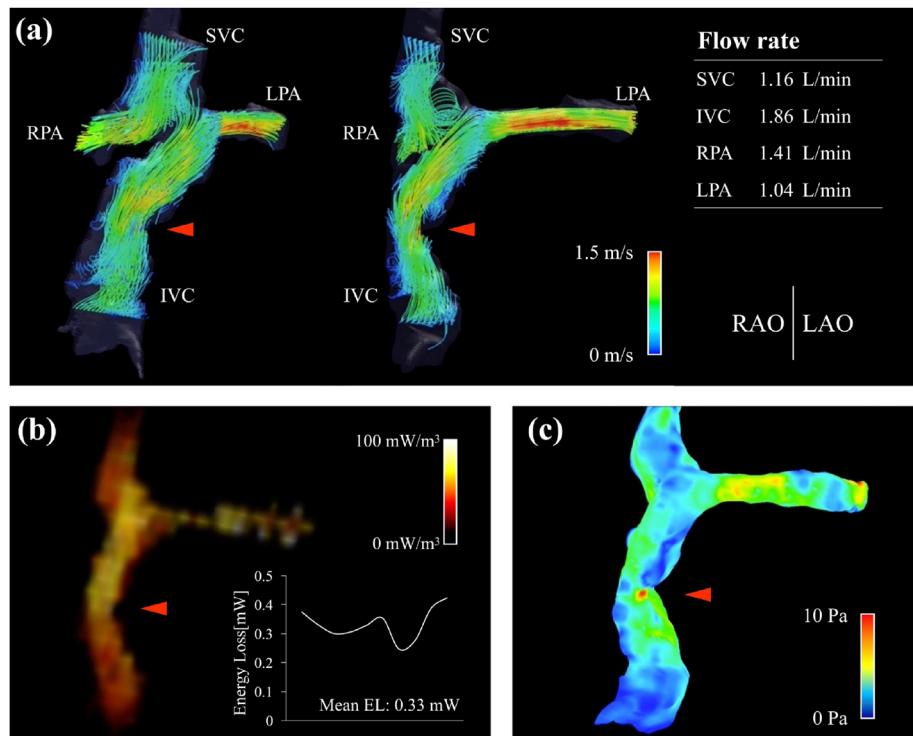


Fig. 4 Flow analysis in the total cavopulmonary connection (TCPC) using four-dimensional flow magnetic resonance imaging

(a) Streamline and flow rate: The streamline demonstrating no flow acceleration through the kinking portion (red arrow heads) and a balanced flow split of the bilateral pulmonary arteries. The flow rates in the SVC and IVC were sufficient. (b) Flow energy loss: Flow energy loss was low throughout the TCPC and also the kinked portion (red arrow head). (c) Wall shear stress: Wall shear stress was high at the tip of the kinked surface (red arrow head). SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava; RPA, right pulmonary artery; LPA, left pulmonary artery; RAO, right anterior oblique; LAO, left anterior oblique; EL, energy loss.

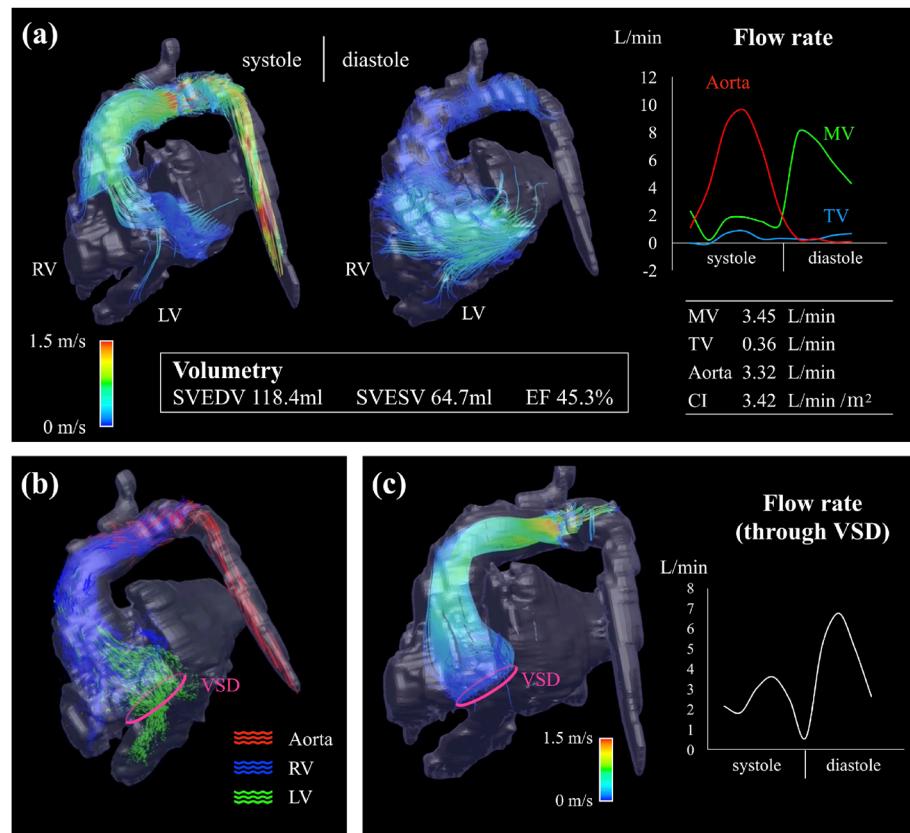


Fig. 5 Flow analysis in the ventricles using four-dimensional flow magnetic resonance imaging (MRI)

(a) Streamline and flow rate: The streamline demonstrated no flow accelerated or turbulent flow in the ventricles in systole or diastole. Most of the systemic ventricle inflow occurred through the mitral valve. The systemic ventricular ejection fraction was 45.3% by volumetric calculation using MRI, but an adequate cardiac index was maintained. (b) Pathline: The pathlines visualized blood flow from the rudimentary left ventricle to the right ventricle (green lines). (c) Streamline and flow rate through the VSD: The direction of blood flow through the VSD was left to right in both systole and diastole, and no accelerated or turbulent flow was noted. RV, right ventricle; LV, left ventricle; SVEDV, systemic ventricular end-diastolic volume; SVESV, systemic ventricular end-systolic volume; MV, mitral valve; TV, tricuspid valve; CI, cardiac index; VSD, ventricular septal defect.

導管屈曲部の狭窄率は50%を超え肝腫大の所見は認めるものの、圧較差はなく、PLEが寛解していれば下腿浮腫を含め狭窄に由来する自覚症状は乏しかったため、積極的な手術適応ではないと考えられた。ただし、この導管屈曲はPLE発症時点での指摘はなかったものの、現在の難治性PLEに対しては増悪因子としての関与は否定できないと考えられた。また、導管内に圧較差は認めなかったが、低圧系のFontan循環において狭窄の重症度の評価は圧較差のみでよいのか、側副血行路による下大静脈血流量低下が狭窄を過小評価させている可能性はないか、という点で議論の余地があった。そして中心静脈圧上昇の主因はRVEDPの上昇であると考えられたが、なぜRVEDPが上昇しているのか原因を特定することはできなかつた。

そこで、屈曲した導管の交換を含めた治療方針の検討のため、4D flow MRIを施行した。多断層矢状断での3次元位相コントラスト法に加えて多断層矢状断でのSSFP(steady-state free procession)法によるシネ画像を撮影した。後解析には4D flow MRI血流解析ソフトウェアiT flow ver 6.01,(株式会社Cardio Flow Design, Tokyo, Japan)を用いた。上大静脈および下大静脈血流はそれぞれ1.16L/min, 1.86L/minであり十分な下大静脈血流があることが判明した。また明確な側副血行路は認めず、上下大静脈流量の和は心拍出量とほぼ同等であった。導管屈曲部での血流の加速は認めず最大流速で40cm/s以下であった。左右肺動脈への血流分布にも異常は認めなかった。Fontan循環全体におけるエネルギー損失(flow energy loss: FEL)は0.33mWとごく低値であり、導管屈曲部での局所

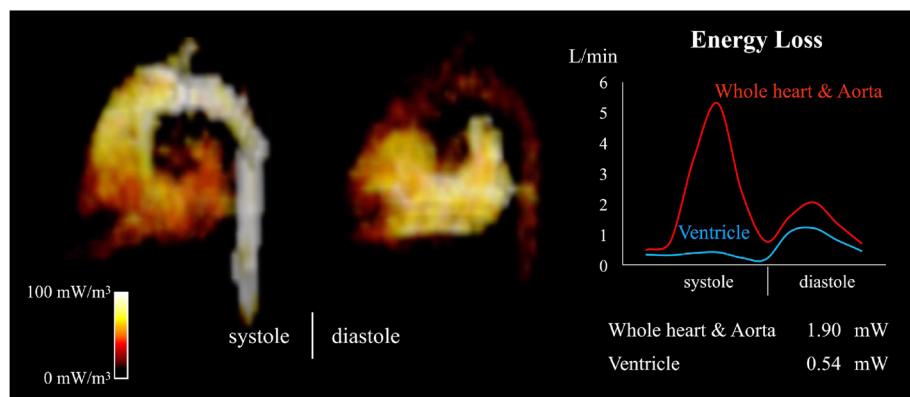


Fig. 6 Flow energy loss

Flow energy loss was slightly higher in diastole in the ventricle. Ventricular workload was not supposed to be so high.

的な増加もほとんど認めなかった。ただし壁ずり応力(wall shear stress: WSS)は屈曲部で高値となっており、将来的に内膜増生に伴う狭窄の進行が懸念された(Fig. 4)。

心室についての解析では右心室への拡張期流入血流は主に騎乗した僧帽弁からであり、三尖弁からの流入量は全体の10%程度であった。拡張期および収縮期に心室内に目立った乱流は認めなかった。流出路を持たない痕跡的左室を含めた解析ではEFは45%とやや低値であったが、CIは 3.42 L/min/m^2 と十分なoutputを有していた。また心機能に対して痕跡的左室が与える影響について調べるため、心室間交通(ventricular septal defect: VSD)に着目した解析も行った。VSD通過血流に加速や乱流は認めず、収縮期には痕跡的左室から右室、そして大動脈に向けてスムーズに血液が駆出されている様子が観察された。さらには拡張期のVSD通過血流も左室から右室方向であり、僧帽弁通過血流の多くはそのまま右心室へ流入していることが明らかとなった(Fig. 5)。心房、心室から大動脈、および心室内のみのFELは 1.90 mW , 0.54 mW でいずれも低値であった(Fig. 6)。

4D flow MRI結果をまとめると以下のようになる。TCPCの導管内での圧較差およびFELは低値であり導管の屈曲、狭窄はPLEの主な増悪因子ではない。ただし将来的に狭窄が進行していくれば交換が必要になる可能性がある。心室全体の駆出率はカテーテル検査での右室造影から算出されるより低値であったものの、十分なoutputを有する。また、心室機能において痕跡的左室が及ぼす悪影響は有意なものではなく、心室内での乱流やエネルギー損失も指摘されない。

これをふまえ、心室拡張末期圧上昇の原因について再度カテーテルでの右室圧曲線を分析し等容拡張期に

おける圧曲線降下の時定数 τ を算出したところ、 83 ms と延長していたことから心室拡張障害の存在が示唆された。よって導管交換が必要となる前に、まずは心室拡張障害に対して、抗心不全療法として β ブロッカーを含む内科的治療を行い、PLE軽減およびステロイド減量を図る方針となった。

考 察

TCPC後の難治性PLE治療中に心外導管の屈曲が指摘され、導管交換を含めた治療方針の再検討に4D flow MRIが有用であったと考える。

TCPC後心外導管狭窄に対する再手術の適応については議論がある。現在一般的に用いられているePTFEグラフトを用いたTCPCにおいて導管狭窄の頻度は非常に低く、中野らも500例の心外導管TCPC術後中期成績において1例のみであったと報告している²⁾。この1例は本症例と同様に術後の屈曲変形が最終的に石灰化を伴う著明な狭窄に発展し、再手術を要したとしている。一方でDacronを用いたTCPCでは内膜肥厚による導管の狭窄が高頻度で発生すると知られているが、Van Brakelらは再手術の適応を症候性の導管狭窄、もしくは無症候性であっても狭窄率が50%以上ある症例としている³⁾。対象となったゼラチン処理DacronグラフトによるTCPC12例のうち8例が再手術となり、カテーテル検査での圧較差が1例は 2 mmHg 、2例は 1 mmHg で残りは圧較差を認めなかつた上に狭窄度や症状の程度と圧較差に相関は認めなかつたと報告している。

本症例の狭窄度はCTで計測した面積狭窄率で $100 - 41.2 = 58.8\%$ 、カテーテルでの狭窄率は50%であり、難治性PLEを伴っており、Van Brakelらの基準

によれば導管交換をすぐに行うという治療方針は妥当な方針となりうる。しかし実際には肺動脈圧も上昇しており、導管交換のみでは中心静脈圧の軽減を望むことは難しく、PLEの治療効果としては疑問が残ること、高用量ステロイド使用下での手術となることから再手術適応については慎重になる必要があり、詳細な血行動態評価のために4D flow MRIを要した。

4D flow MRIは3D cine phase contrast MRI（3次元シネ位相コントラストMRI）とも呼ばれ、phase contrast MRIを用いて得られた前後・左右・上下方向の速度分布を合成して時間分解能を持つ3次元の速度ベクトル分布を求め、これを積層したものである。3次元空間において血流を可視化できるだけでなく、任意断面を通過する血流量や心室等の容積、FELやWSSといった流体力学的パラメータが得られ、full volumeでの撮像の後で、後解析で自由に血行動態評価を行うことが可能である^{1,4)}。その結果、血流の加速もなく、十分な血流量が低いエネルギー損失で導管を通過しており、導管屈曲は本症例においてFontan循環の血行動態を大きく妨げる現状には至っていない可能性が示唆された。ただし、屈曲部においてWSSが上昇していることが明らかとなり、このことは遠隔期には内膜へのストレスによる内皮増生を惹起する可能性を有しており^{5,6)} いずれ導管内狭窄による再手術が必要となる可能性を十分有していると考えられた。

一方で、本症例は主心室の駆出が良好に保たれ、房室弁不全も軽度であったにもかかわらずEDPの上昇をきたしていた。単心室内の血行動態については、低形成な左室はVSD以外の流出路を持たないが流入路とある程度の容積を有しており、心室内血流の詳細や心室間相互作用を超音波検査やカテーテル検査で把握するのは容易ではなかった。心電図上のQRS幅が0.07秒であることに加えてSSFP法によるシネMRI上の3次元での心筋壁運動評価でも単心室としての主心室は左右心室にdyssynchronyではなく、また低形成左室からVSDを通じて右室流出路への血流は滑らかであり、右側房室弁からのinflowとの明らかな衝突や心内血流の乱流を認めなかっただ。収縮期での駆出血流はスムーズであり、心室内のFELは0.544mWであった。この値の高低を評価するのは現在ではまだデータの蓄積が少ないため容易ではないが、例えば、主心室拍出仕事量をPressure Volume Loop(PV-Loop)内の面積として右室圧104/14mmHg、心拍出量3.32L/minという情報を基にPV-Loopを長方形で近似して算出される心室仕事量が663.9mWとなることに鑑みると、本症例でのFELはごく低値であ

ることがわかり、本症例での主心室内の血行動態そのものは異常とはいえなかった⁷⁾。

しかし一方で、Fontan術後にはしばしば主心室の心筋機能として拡張障害が生じることが知られ、中でも弛緩障害は早期から認められ心筋肥大や慢性的虚血、弛緩期の心室の異常運動が原因とされる⁸⁾。また特にGlenn手術前後で顕著な前負荷軽減が起こるが、前負荷の減少は心室壁厚の増大を引き起こし、心室コンプライアンス低下による拡張障害の原因となりうる⁹⁾。本症例においても時定数τが延長していることから拡張障害、特に弛緩速度低下が指摘され、これがEDPおよびPA圧上昇の原因の1つと考えられた¹⁰⁾。単心室例では組織ドプラ等を用いた心臓超音波での拡張障害の評価は極めて難しく、比較的若年の患者であるため抗心不全療法に関してはこれまで強化されずに経過観察されてきた経緯があつたため、まずはそれを先行する方針となつた。

結語

Fontan術後の血行動態評価に対して4D flow MRIによる血流解析を行い、詳細な病態の把握が可能であった。4D flow MRIとそれをもとにした血流解析はFontan循環の肝静脈血流の不均等分布や心不全、Fontan循環の破綻など複雑な血行動態を把握し、再手術の適応や治療戦略を吟味する上で有用であると考えられた。

利益相反

日本小児循環器学会の利益相反(COI)に関する指針に基づき、以下を開示する。共著者の板谷慶一は、株式会社Cardio Flow Designの株式を開示義務のある一定数保有している。また、日本メドトロニックの寄付講座に所属している。

引用文献

- 1) Itatani K, Yamagishi M, Yaku H: Role of blood flow imaging in treating congenital heart disease in clinical practice. 日小児循環器会誌 2017; **33**: 371–384
- 2) Nakano T, Kado H, Tatewaki H, et al: Results of extracardiac conduit total cavopulmonary connection in 500 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2015; **48**: 825–832, discussion, 832
- 3) Van Brakel TJ, Schoof PH, De Roo F, et al: High incidence of Dacron conduit stenosis for extracardiac Fontan procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; **147**: 1568–1572
- 4) Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, et al: 4D flow imaging with MRI. Cardiovasc Diagn Ther 2014; **4**: 173–192
- 5) Reneman RS, Arts T, Hoeks APG: Wall shear stress—An

- important determinant of endothelial cell function and structure—in the arterial system *in vivo*: Discrepancies with theory. *J Vasc Res* 2006; **43**: 251–269
- 6) Itatani K, Miyaji K, Qian Y, et al: Influence of surgical arch reconstruction methods on single ventricle workload in the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; **144**: 130–138
 - 7) 板谷慶一, 宮地 鑑, 小原邦義, ほか: Fontan 循環の流体シミュレーション—現状と展望—. *日小児循環器会誌* 2010; **26**: 39–48
 - 8) Redington A: The physiology of the Fontan circulation. *Prog Pediatr Cardiol* 2006; **22**: 179–186
 - 9) Penny DJ, Lincoln C, Shore DF, et al: The early response of the systemic ventricle during transition to the Fontan circulation: An acute hypertrophic cardiomyopathy? *Cardiol Young* 1992; **2**: 78–84
 - 10) 増谷 聰, 先崎秀明: 先天性心疾患における左室拡張障害の意義とその基本評価. *日小児循環器会誌* 2016; **32**: 277–290