

原 著

左心低形成症候群と右側心房相同における 房室弁輪面積時相変化： 弁輪スペックルトラッキングを用いた検討

粒良 昌弘¹⁾, 新居 正基¹⁾, 高橋 健²⁾, 瀧間 浄宏³⁾, 豊野 学朋⁴⁾, 岩島 覚⁵⁾,
井上 奈緒⁶⁾, 石垣 瑞彦¹⁾, 佐藤 慶介¹⁾, 芳本 潤¹⁾, 金 成海¹⁾,
満下 紀恵¹⁾, 坂本 喜三郎⁷⁾, 田中 靖彦¹⁾

¹⁾ 静岡県立こども病院循環器科

²⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科思春期科

³⁾ 長野県立こども病院循環器小児科

⁴⁾ 秋田大学医学部附属病院小児科

⁵⁾ 中東遠総合医療センター小児科

⁶⁾ 聖隷浜松病院小児循環器科

⁷⁾ 静岡県立こども病院心臓血管外科

Annular Atrioventricular Valve Area Dynamics in Patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome and Right Atrial Isomerism: Insights Using Speckle-Tracking of the Atrioventricular Valve Annulus

Masahiro Tsubura¹⁾, Masaki Nii¹⁾, Ken Takahashi²⁾, Kiyohiro Takigiku³⁾, Manatomo Toyono⁴⁾,
Satoru Iwashima⁵⁾, Nao Inoue⁶⁾, Mizuhiko Ishigaki¹⁾, Keisuke Sato¹⁾, Jun Yoshimoto¹⁾,
Sung-Hae Kim¹⁾, Norie Mitsushita¹⁾, Kisaburo Sakamoto⁷⁾, and Yasuhiko Tanaka¹⁾

¹⁾ Department of Cardiology, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka, Japan

²⁾ Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan

³⁾ Department of Cardiology, Nagano Children's Hospital, Nagano, Japan

⁴⁾ Department of Pediatrics, Akita University Hospital, Akita, Japan

⁵⁾ Department of Pediatrics, Chutoen General Medical Center, Shizuoka, Japan

⁶⁾ Department of Pediatric Cardiology, Seirei Hamamatsu General Hospital, Shizuoka, Japan

⁷⁾ Department of Cardiovascular surgery, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka, Japan

Background: Atrioventricular valve regurgitation (AVVR) has a notable impact on the prognosis of patients with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) and right atrial isomerism (RAI).

Methods: The study population comprised two groups: (1) HLHS and RAI group: n = 32 (HLHS = 15, RAI = 17), and (2) normal control group: n = 53. X-plane images of apical four-chamber view and orthogonal plane cutting through the center of annulus were acquired using transthoracic matrix array probe. Speckle-tracking of the two opposing points on the annulus in four-chamber plane and orthogonal plane was performed, and the distances of respective opposing points were consecutively measured along the cardiac cycle. Atrioventricular valve (AVV) area dynamics were classified into three categories according to the areal change pattern during systole in the normal group: Type-1: area decreases during systole; Type-2: area increases during systole; and Type-3: no significant areal change. The HLHS and RAI groups were subdivided into two subgroups according to the grade of AVVR: low-grade AVVR and high-grade AVVR, and the annular dynamics were compared between

2018年7月20日受付, 2018年12月12日受理

著者連絡先: 〒420-0943 静岡県静岡市葵区漆山860 静岡県立こども病院小児集中治療科 粒良昌弘

doi: 10.9794/jspccs.35.30

the groups.

Results: Normal group was classified into the subgroups as follows: Type-1=22 (42%); Type-2=24 (45%); and Type-3=7 (13%). HLHS and RAI group was classified into the following subgroups: Type-1=4 (13%), Type-2=7 (24%), and Type-3=21 (65%). Type-3 was predominant in the HLHS and RAI groups ($p<0.01$). The subdivided groups were similarly classified into low-grade AVVR group ($n=16$) and high-grade AVVR group ($n=16$). Type-3 was predominant in the high-grade AVVR group ($p<0.01$).

Conclusions: In patients with single ventricle associated with tricuspid valve or common AVV, significant valve incompetence was observed in those with reduced annular dynamics, suggesting the importance of annular function in the patients.

Keywords: tricuspid valve, tricuspid valve regurgitation, hypoplastic left heart syndrome, right atrium isomerism

背景: 左心低形成症候群 (HLHS) と右側心房相同 (RAI) において、房室弁逆流の合併はその予後に大きな影響を与える。

方法: 1) HLHS・RAI 群: 32 例 (HLHS 15 例, RAI 17 例); 2) 正常小児群: 53 例. IE-33/matrix probe を用いて心尖部四腔断面における三尖弁および共通房室弁の X-plane (弁輪の中央を通る四腔断面とこれに直交する断面) を記録. 弁輪の tracking により二方向の弁輪径の経時変化を計測, 弁輪面積を算出し 2 群間で比較した. 心周期弁輪面積変化は収縮期に縮小する: 1 型; 収縮期に拡大する: 2 型; 面積変化の小さい: 3 型に分類した. また逆流の程度により軽度逆流群と高度逆流群に分類し, 弁輪面積変化との関連を解析した.

結果: 正常群: 1 型 22 例 (42%), 2 型 24 例 (45%), 3 型 7 例 (13%) に対し, HLHS・RAI 群: 1 型 4 例 (13%), 2 型 7 例 (22%), 3 型 21 例 (65%) と, 正常群に対し HLHS・RAI 群に 3 型を多く認めた ($p<0.01$). 逆流による分類では, 軽度逆流群 16 例, 高度逆流群は 16 例で, 高度逆流群で 3 型を多く認めた (14 例, 88%).

結論: HLHS・RAI 群では三尖弁輪機能が低下しており, 弁逆流を発生する一機序となっている。

背 景

左心低形成症候群 (Hypoplastic Left Heart Syndrome, HLHS) と, 右側心房相同 (Right Atrium Isomerism, RAI) は, 先天性心疾患の中でも特に予後不良な疾患である^{1,2)}. 同疾患の循環動態は, 胎児期より児の発育に影響を及ぼし, 出生後適切な治療を欠くと致命的となりうる^{3,4)}. 房室弁逆流は, 同疾患の予後に強く関わる因子の一つであり, 高度な逆流例では新生児期より房室弁に対する外科的介入の必要性に迫られることも稀ではない⁵⁻⁷⁾.

成人領域においては, 3D 心エコーによる三尖弁の詳細な解剖・機能の理解が進んでおり, 近年では三尖弁輪に焦点を当てた解析が注目されている. しかしながら先天性心疾患, 特に単心室循環における三尖弁・共通房室弁についての研究は少なく⁸⁻¹²⁾, また臨床レベルで弁輪の機能を評価する方法は未だに確立されていない.

今回我々は三尖弁輪の機能評価として, 経胸壁 3D プローブを用いた X-Plane tissue tracking を行い, 三尖弁輪面積の時相変化を解析した.

方 法

対象

HLHS/RAI 群 32 例 (HLHS 15 例, RAI 17 例). 年齢の中央値 3.0 歳 (0.1~18.1 歳), 男児 13 例. 心血管手術前・手術後は区別せず対象に含めた. 正常群 53 例, 年齢の中央値 8.7 歳 (6.7~12.2 歳), 男児 29 例. 静岡県立こども病院で 2013~2014 年に施行した学童心エコー検診において, 異常所見を認めなかった例を対象とした.

方法

使用機器: PHILIPS IE-33 (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), 3D マトリックスプローブ (X-7, X-5).

記録: 経胸壁 3D マトリックスプローブにて心尖部四腔断面を描出した. ここから三尖弁または共通房室弁輪を断端の欠損なくエコー画面の中央に配するように描出し, X-plane (四腔断面とこれに直交する断面) として記録した. 記録時には心尖の位置に応じて適切な側臥位を取り, 可能な限り呼吸位での息止めを行った.

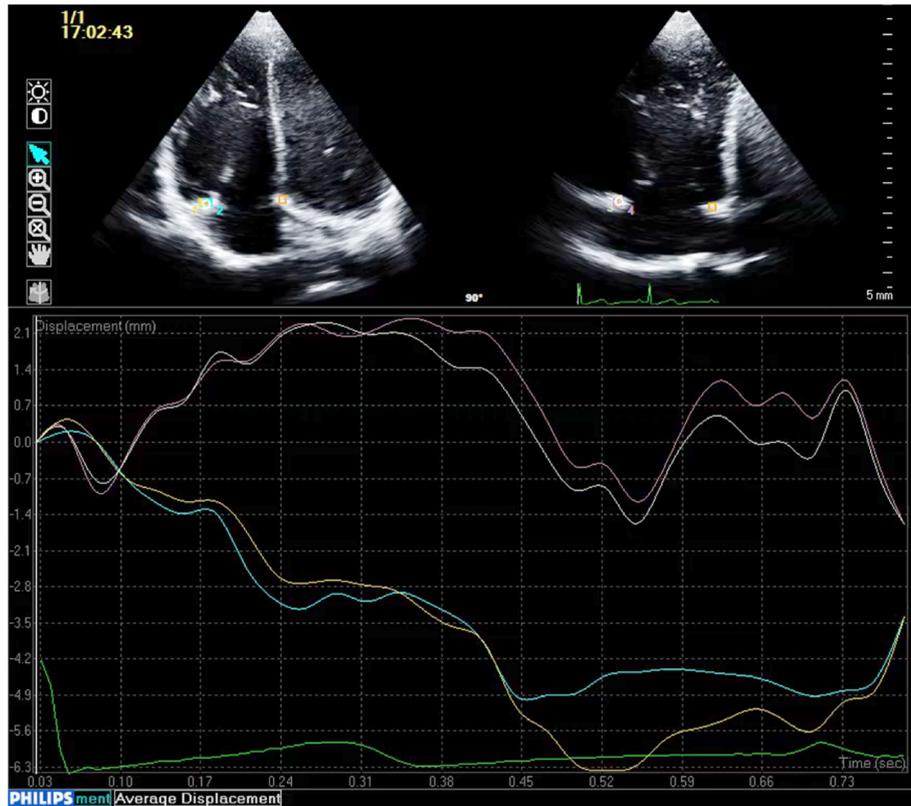


Fig. 1 X-plane tissue tracking

2D TTE X-plane image of normal tricuspid valve: upper two lines are AP diameter, lower two lines are SL diameter. Lines show diameter change during one cardiac cycle. AP: Anteroposterior, SL: Septolateral.

解析：QLAB 9.0（Philips Medical Systems, Best, The Netherlands）の機能である，TMAD（tissue motion annular displacement）を用いて，1心周期の弁輪をtrackingすることにより，心尖部四腔断面の中隔側壁方向径(A)と，これに直交する前後方向径(B)を計測した（Fig. 1）．弁輪が楕円形であると仮定して，二方向の弁輪径から以下の式を用いて弁輪面積を算出した．

$$\text{弁輪面積} = \pi AB / 4$$

これを心周期の各時相で測定し，三尖弁輪面積の時相変化を解析した．比較には体表面積で正規化した値（弁輪面積/体表面積）を使用した．

得られた三尖弁および共通房室弁輪面積の時相変化は一様ではなく，そのパターンから以下の3型に分類した．

- ・収縮期に縮小する型（1型）
- ・収縮期に拡大する型（2型）
- ・面積変化が少ない型（3型）

なお，面積変化が少ない3型は面積変化率が10%以下のものと定義した．

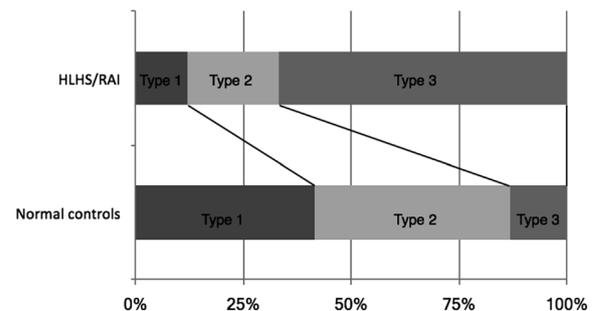


Fig. 2 Tricuspid valve dynamics: Type

TV dynamics Type classification: Normal control vs. HLHS/RAI group. Type-1: area decreased in systole, Type-2: area increased in systole, Type-3: no significant change in systole. Type-3 was predominant in HLHS/RAI group.

HLHS/RAI群を逆流のgradeにより，mild以下の軽度逆流群，moderate以上の高度逆流群に分類し，2群間の比較を行った．またHLHS/RAI群において，弁輪運動のパターンと弁機能の予後について関連を明らかにするため，解析を行った以降の弁逆流の推移，および弁に対する外科的介入の有無について調査

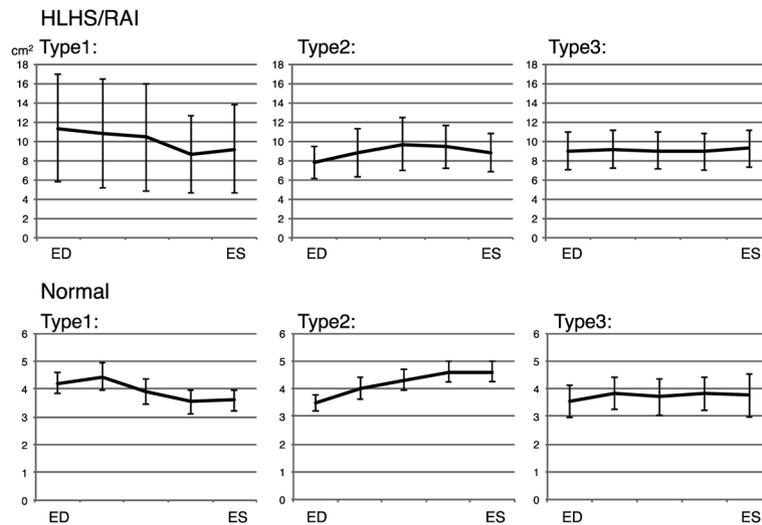


Fig. 3 Tricuspid valve dynamics: Area

Tricuspid valve area during systole. Points represent mean values and vertical bars represent the 95% confidence interval of the mean. ED: end diastole, ES: end systole.

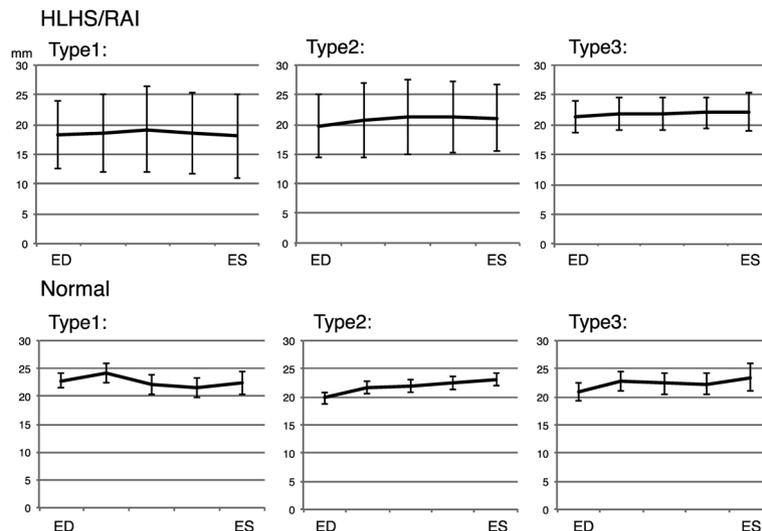


Fig. 4 Tricuspid valve dynamics: Septolateral diameter

SL diameter of the tricuspid annulus during systole. In the HLHS/RAI group, SL diameter change decreased in Type-1, -2, and -3.

した。軽度逆流群では、逆流の程度が moderate 以上に悪化した場合、高度逆流群においては外科的介入（弁形成もしくは弁置換）が必要となった場合を end-point として各型における予後解析を行った。

二群間の差の検定として *t* 検定, Fisher's exact test を, 弁機能予後の比較には Logrank 検定を用いた。 $p < 0.05$ 以下を有意とした。

結 果

正常群, HLHS/RAI 群において各型は, 正常群:

1型22例(42%), 2型24例(45%), 3型7例(13%), HLHS/RAI 群: 1型4例(13%), 2型7例(22%), 3型21例(65%)であり, 正常群に対し HLHS/RAI 群に3型を多く認めた ($p < 0.01$) (Fig. 2).

拡張末期の弁輪面積を基準とした最大面積変化量は, 正常群: 1型-24%, 2型+31%, 3型+9%, HLHS/RAI 群: 1型-25%, 2型+28%, 3型+2%であった (Fig. 3)。中隔側壁方向径の変化率は, 正常群: 1型-16%, 2型+19%, 3型+11%, HLHS/RAI 群: 1型+2%, 2型+8%, 3型+4%で (Fig. 4), 前後方向の変化率は, 正常群: 1型-15%, 2型+19%,

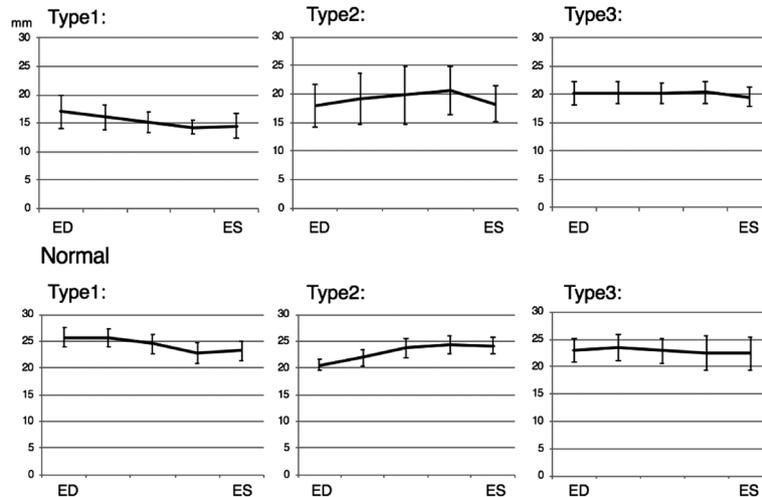


Fig. 5 TV dynamics: Anteroposterior diameter

Anteroposterior diameter of the tricuspid annulus during systole. AP diameter showed no significant change between the HLHS/RAI group and normal controls. Points represent mean values and vertical bars represent the 95% confidence interval of the mean. ED: end diastole, ES: end systole.

Table 1 TV area comparison

	Type 1		Type 2		Type 3	
	ED	ES	ED	ES	ED	ES
Normal	4.20 (± 0.90)	3.59 (± 0.96)	3.49 (± 0.76)	4.61 (± 0.90)	3.52 (± 0.79)	3.76 (± 1.06)
Low-grade TR	11.3 (± 5.69)	9.20 (± 4.67)	8.54 (± 2.13)	9.90 (± 2.40)	7.46 (± 2.70)	7.92 (± 2.75)
High-grade TR	none		6.20 (± 0.57)	6.75 (± 0.35)	9.79 (± 5.10)	9.90 (± 5.30)

Unit: cm^2 , ED: end diastole, ES: end systole.

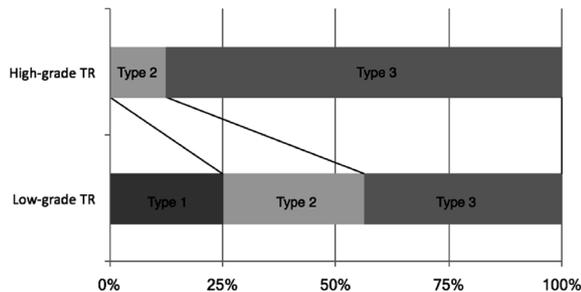


Fig. 6 TV dynamics and TR grade in HLHS/RAI group

TV dynamics Type classification: High-grade TR group vs. Low-grade TR group. Type-3 was predominant in the high-grade TR group.

3型+4%, HLHS/RAI群: 1型-19%, 2型+16%, 3型+1%であり (Fig. 5), HLHS/RAI群では3型だけでなく, 1型・2型でも中隔側壁方向の収縮期内径減少率が低下していた。

房室弁逆流による分類では, 軽度逆流群16例, 高度逆流群16例で, 各型は軽度逆流群: 1型4例(25%), 2型5例(31%), 3型7例(43%), 高度逆

流群: 1型0例, 2型2例(12%), 3型14例(88%)と, 高度逆流群で3型を多く認めた ($p < 0.01$) (Fig. 6). 正常群, 軽度逆流群, 高度逆流群の三尖弁輪面積を, 各型において拡張末期, 収縮末期で比較したものを Table 1 に示す. 正常群と比較し, 軽度・高度逆流群で弁輪面積が大きかった. 軽度逆流群と高度逆流群の比較では, 弁輪面積に有意差を認めなかった ($p = 0.28$).

HLHS/RAI群における逆流の予後解析の結果を示す (Fig. 7). 逆流悪化を認めたのは6例で, いずれも2型・3型であった(2型2例, 3型4例). 手術介入を必要としたのは15例で, 大部分を3型が占めた(1型1例, 2型2例, 3型12例). Kaplan-Meier法では, 各型における弁逆流の予後に有意差を認めなかった ($p = 0.23$).

考 察

三尖弁は弁輪および中隔尖・前尖・後尖と, これにつながる腱索, 乳頭筋から構成される複合体であり, 各構成要素それぞれが緻密に連動している. このなか

で弁輪の機能とは、心筋の収縮・拡張によって起こる変化に対して、適切な弁輪径・弁輪面積を維持し、弁尖および腱索・乳頭筋と連動して、抵抗なく右室に血流を呼び込み、また駆出時には逆流を抑止することにある。本研究では、三尖弁輪機能の評価として、心周期における弁輪面積の時相変化解析を行った。

本研究から三尖弁輪の面積変化は一様でなく、そのパターンから3つの型に分類されることがわかった。これまでの3D心エコーでの報告では、正常三尖弁輪面積は収縮期に減少すると指摘されており¹³⁻¹⁵⁾、特に可動性の低い中隔尖の弁接合機能を補うために、中

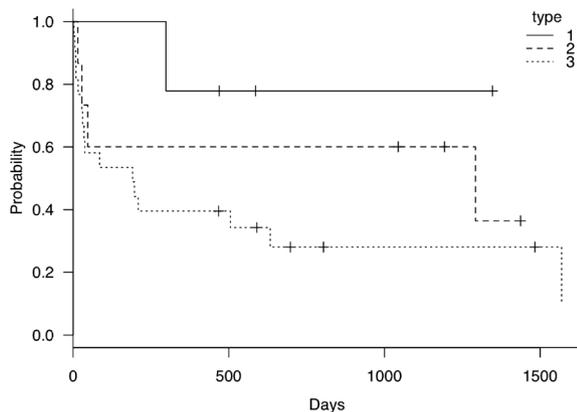


Fig. 7 Kaplan-Meier curve: Deterioration of tricuspid valve regurgitation
Compared to Type-1, Type-2 and Type-3 had a high probability of TR deterioration.

隔側壁方向の収縮期内径短縮が弁機能維持にとって重要と考えられていた¹⁶⁾。しかし本研究では、正常群においても2型および3型を認めた。特に2型は、収縮期中隔側壁方向径の拡大を示し、従来の三尖弁輪機能の認識と乖離する結果であった。同型では前後方向にも内径が拡大している例があることから、この状態で逆流を抑止するためには、弁葉面積に余裕が必要と考えられる。

三尖弁輪面積変化に強く影響を与える因子として、僧帽弁との相互作用がある。正常心の典型例において三尖弁輪の中隔側壁方向径は、僧帽弁からの相互作用により収縮期に減少する (Fig. 8)。弁輪面積変化の多様性は、この相互作用の程度と、前後径変化の差異により生じるものと考えられる。これに対しHLHS/RAI群は、この相互作用が欠如もしくは減弱しており、結果として三尖弁輪の面積変化が減少する。本研究においてHLHS/RAI群は、3型だけでなく1型、2型を呈した例においても、中隔側壁方向径の変化率低下を示しており、僧帽弁との相互作用と三尖弁輪機能の関連を示唆している。

HLHS/RAI群では弁輪が拡大し、正円に近い形態となる (Fig. 9)。これにより弁尖の接合長が低下し、三尖弁逆流の悪化を招く。さらに三尖弁逆流は容量負荷により、内径の大きい心基部の壁応力を増大させ、心基部心筋の収縮低下と三尖弁輪の更なる拡大を招き、負のスパイラルに陥る。高度逆流群に3型が多くを占めること、2型・3型の逆流悪化率・手術介入率

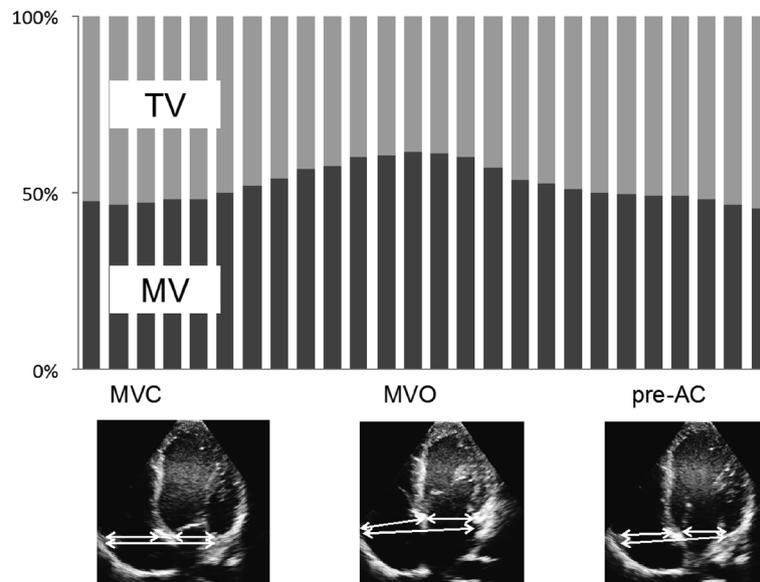


Fig. 8 AVV Interaction: Septolateral diameter

Typical case with AVV interaction: Septolateral Diameter. Upper bars show ratio of MV and TV to total cardiac cavity diameter. MV increases in systole and TV is compressed by the MV annulus.

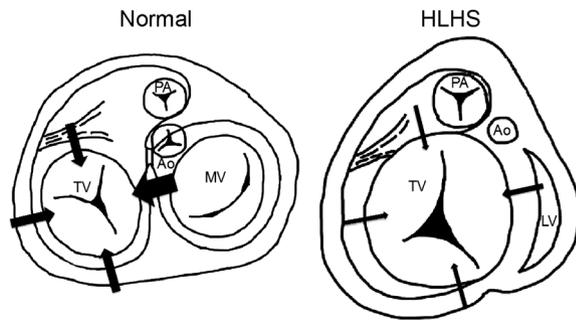


Fig. 9 AVV interaction: Normal and HLHS

Because of the lack of AVV interaction, the TV annulus in HLHS/RAI becomes round and enlarged, and shows decreased contraction.

が高率であることは、三尖弁輪の機能低下と弁逆流の重症度に、密接な関係があることを示唆している。

三尖弁輪機能は成人の右心不全例を中心に、経食道3D心エコーを元にした解析が報告されている¹³⁻¹⁵⁾。しかし小児に経食道心エコーを行うには全身麻酔が必要であり、適応のハードルが高く、乳幼児ではより困難を伴う。以上より異なる評価法の確立が望まれるが、非侵襲的で汎用性があること、心拍数の早い小児で十分な時間分解能を得ること、この両立が課題となる。本解析法は経胸壁3Dプローブを用いており、非侵襲的である。また本研究の経胸壁3Dプローブで得られたフレームレートの中央値は38fps(24~65fps)と、十分な時間分解能を有していた。

本解析法の利点として、記録が簡便であることが挙げられる。正しい心尖部四腔像を描出し、三尖弁輪を描出範囲内に収めることが必要であるが、特別な技術は要さない。解析の可否は三尖弁輪の描出範囲と画質に影響され、本研究では正常群の71%(53/75例)で解析可能な画像が得られた。今回の記録は健診の一部として行ったため、三尖弁輪の描出不良例が散見された。より三尖弁輪に焦点を絞った記録を行うことで、更に解析率は上がると予想される。またtrackingから得られたデータは表計算ソフトに出力可能であり、簡便に面積が算出できることも利点の一つと考える。

本解析法のLimitationについて言及する。本法は三尖弁輪の直交する2断面から面積を算出しているが、理想的には直交する2断面が三尖弁輪の中央で交わる必要がある。解析には弁輪の中央で交点を描く画像を選択しているが、交点が弁輪の中央に位置することの判断には客観的指標がなく、交点のずれは解析に影響を及ぼす可能性がある。また弁輪を同一平面上の楕円形と仮定しているが、実際の三尖弁は同一平面のみの変化ではなく、サドル型の3次元的な変化を伴う。仮

定する形状と本来の形状・変化が異なることは、本法の課題である。またHLHS/RAI群と正常群に年齢差があることも結果に影響した可能性がある。本法の有用性をより明確に示すには、より均一な集団で3Dエコー、CT、MRIとの比較検討が望まれる^{17,18)}。

結 論

HLHS/RAI群では房室弁輪機能が低下しており、房室弁逆流を発生する一機序となっている。本方法は簡便かつ低侵襲に三尖弁輪機能を評価することが可能であり、三尖弁逆流のさらなる病態把握に有用である可能性がある。

利益相反

本論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

引用文献

- 1) Loomba RS, Nijhawan K, Anderson R: Impact of era, type of isomerism, and ventricular morphology on survival in heterotaxy: Implications for therapeutic management. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2016; 7: 54-62
- 2) Yabrodi M, Mastropietro CW: Hypoplastic left heart syndrome: From comfort care to long-term survival. *Pediatr Res* 2017; 81: 142-149
- 3) Degenhardt K, Rychik J: Fetal situs, isomerism, heterotaxy syndrome: Diagnostic evaluation and implication for postnatal management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016; 18: 77-87
- 4) Frommelt MA: Challenges and controversies in fetal diagnosis and treatment: Hypoplastic left heart syndrome. *Clin Perinatol* 2014; 41: 787-798
- 5) Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, et al: Hypoplastic left heart syndrome: Current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 Suppl: S1-S42
- 6) McGovern E, Kelleher E, Potts JE, et al: Predictors of poor outcome among children with heterotaxy syndrome: A retrospective review. *Open Heart* 2016; 3: e000328
- 7) Shamszad P, Gospin TA, Hong BJ, et al: Impact of preoperative risk factors on outcomes after Norwood palliation for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 897-901
- 8) Bautista-Hernandez V, Brown DW, Loyola H, et al: Mechanisms of tricuspid regurgitation in patients with hypoplastic left heart syndrome undergoing tricuspid valvuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 832-838, discussion, 838-840
- 9) Bharucha T, Honjo O, Seller N, et al: Mechanisms of tricuspid valve regurgitation in hypoplastic left heart syndrome: A case-matched echocardiographic-surgical comparison study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 135-141
- 10) Kutty S, Colen T, Thompson RB, et al: Tricuspid regurgitation in hypoplastic left heart syndrome: Mechanistic

- insights from 3-dimensional echocardiography and relationship with outcomes. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; **7**: 765–772
- 11) Nii M, Guerra V, Roman KS, et al: Three-dimensional tricuspid annular function provides insight into the mechanisms of tricuspid valve regurgitation in classic hypoplastic left heart syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; **19**: 391–402
 - 12) Takahashi K, Inage A, Rebeyka IM, et al: Real-time 3-dimensional echocardiography provides new insight into mechanisms of tricuspid valve regurgitation in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2009; **120**: 1091–1098
 - 13) Knio ZO, Montealegre-Gallegos M, Yeh L, et al: Tricuspid annulus: A spatial and temporal analysis. *Ann Card Anaesth* 2016; **19**: 599–605
 - 14) Ring L, Rana BS, Kydd A, et al: Dynamics of the tricuspid valve annulus in normal and dilated right hearts: A three-dimensional transoesophageal echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; **13**: 756–762
 - 15) Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, et al: Functional tricuspid regurgitation caused by chronic atrial fibrillation: A real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; **10**: e004897
 - 16) Nii M, Roman KS, Macgowan CK, et al: Insight into normal mitral and tricuspid annular dynamics in pediatrics: A real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; **18**: 805–814
 - 17) Ancona F, Stella S, Taramasso M, et al: Multimodality imaging of the tricuspid valve with implication for percutaneous repair approaches. *Heart* 2017; **103**: 1073–1081
 - 18) Maffessanti F, Gripari P, Pontone G, et al: Three-dimensional dynamic assessment of tricuspid and mitral annuli using cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; **14**: 986–995