

原 著

## 小児期大動脈弁閉鎖不全に対する至適介入時期の検討： 左室サイズから評価した左室予備能

小野 賴母<sup>1,2)</sup>, 新居 正基<sup>2)</sup>, 田邊 雄大<sup>2)</sup>, 石垣 瑞彦<sup>2)</sup>, 佐藤 慶介<sup>2)</sup>,  
芳本 潤<sup>2)</sup>, 金 成海<sup>2)</sup>, 満下 紀恵<sup>2)</sup>, 田中 靖彦<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>宮城県立こども病院集中治療科

<sup>2)</sup>静岡県立こども病院循環器科

### Optimal Timing for Surgery in Pediatric Patients with Aortic Regurgitation: Insights into Left Ventricular Size for the Assessment of Functional Reserve

Tanomo Ono<sup>1,2)</sup>, Masaki Nii<sup>2)</sup>, Takehiro Tanabe<sup>2)</sup>, Mizuhiko Ishigaki<sup>2)</sup>, Keisuke Sato<sup>2)</sup>,  
Jun Yoshimoto<sup>2)</sup>, Kim Sung-Hae<sup>2)</sup>, Norie Mitsuhashita<sup>2)</sup>, and Yasuhiko Tanaka<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Miyagi Children's Hospital, Department of Intensive Care, Miyagi, Japan

<sup>2)</sup>Shizuoka Children's Hospital, Pediatric Cardiology, Shizuoka, Japan

**Background:** Surgical intervention for asymptomatic aortic regurgitation (aAR) should be performed while the left ventricular (LV) functional reserve is maintained. However, data on the optimal timing for surgery in pediatric patients with aAR are scarce. Therefore, this study aimed to clarify the optimal timing for surgical intervention in patients with aAR in consideration of the LV functional reserve.

**Methods:** Thirty-three patients with aAR who were <18 years old and underwent aortic valve repair at Shizuoka Children's Hospital were enrolled. We retrospectively examined their medical charts and echocardiography records.

**Results:** For patients in whom the preoperative echocardiographic assessment of LV geometry showed either an indexed left ventricular end-systolic dimension (ESDI) of <31 mm/m<sup>2</sup> or an indexed end-diastolic dimension (EDDI) of <51 mm/m<sup>2</sup>, LV dimension improved to the normal range (ESDI <25 mm/m<sup>2</sup> and EDDI <40 mm/m<sup>2</sup>) at 3 years after surgery while maintaining an LV ejection fraction (EF) of ≥50% in 80% and 77% of the patients, respectively. Hazard ratios for not recovering to the normal LV geometry or EF after the surgery were as follows: preoperative ESDI ≥31 mm/m<sup>2</sup>: 1.60 (95% confident interval [CI]: 0.6–4.3,  $p=0.3$ ), preoperative EDDI ≥51 mm/m<sup>2</sup>: 1.96 (95% CI: 0.6–5.2,  $p=0.3$ ), preoperative EF <50%: 3.37 (95% CI: 0.8–14.6,  $p=0.1$ ). Death and aortic valve reoperation were not noted during the observation period.

**Conclusion:** An ESDI of ≥31 mm/m<sup>2</sup> or EDDI ≥51 mm/m<sup>2</sup> can be useful indicators for determining the optimal timing for surgical intervention in patients with aAR who are younger than 18 years.

**Keywords:** asymptomatic aortic regurgitation, indexed end-systolic dimension, indexed end-diastolic dimension

**背景：**本研究の目的は小児期の無症候性大動脈弁閉鎖不全 (asymptomatic aortic regurgitation: aAR) に対する至適な外科治療のタイミングについて左室予備能の観点から検討することである。

**方法：**静岡県立こども病院で外科治療を行った18歳以下のaAR33例を対象に診療録と心エコー画像

2019年5月15日受付, 2019年11月21日受理

著者連絡先：〒989-3126 宮城県仙台市青葉区落合4丁目3-17 宮城県立こども病院 集中治療科 小野 賴母

doi: 10.9794/jspccs.36.46

を用いて後方視的に検討した。

**結果：**術前の心エコーにおいて左室収縮末期径係数 (indexed end-systolic dimension: ESDI) が  $31 \text{ mm/m}^2$  未満または左室拡張末期径係数 (indexed end-systolic dimension: ESDI) が  $51 \text{ mm/m}^2$  未満の aAR 患者では、外科治療により各々 80% (12/15) および 77% (13/17) において術後 3 年間で左室容積が正常範囲 ( $\text{ESDI} < 25 \text{ mm/m}^2$  かつ  $\text{EDDI} < 40 \text{ mm/m}^2$ ) へ改善した。なお、これらの群では全例が術前の左室駆出率 (ejection fraction: EF)  $\geq 50\%$  であった。術後に左室容積や EF の正常化を認めないハザード比は術前  $\text{ESDI} \geq 31 \text{ mm/m}^2$ : 1.60 (95% 信頼区間 0.6–4.3,  $p=0.3$ ),  $\text{EDDI} \geq 51 \text{ mm/m}^2$ : 1.75 (95% 信頼区間 0.6–5.2,  $p=0.3$ ), 術前 EF  $< 50\%$ : 3.37 (95% 信頼区間 0.8–14.6,  $p=0.1$ ) であった。観察期間中の死亡や大動脈弁に対する再手術は認めなかった。

**結論：** $\text{ESDI} \geq 31 \text{ mm/m}^2$  や  $\text{EDDI} \geq 51 \text{ mm/m}^2$  は 18 歳以下の aAR に対する外科的介入時期を決定する上で有用な指標になりうる。

## 背景

無症候性大動脈弁閉鎖不全 (asymptomatic aortic regurgitation: aAR) に対する外科治療の時期は、左室収縮率 (ejection fraction: EF) が保持されていれば、左室収縮末期径 (left ventricular end-systolic dimension: LVESD) や左室拡張末期径 (left ventricular end-diastolic dimension: LVEDD) などを用いて左室内腔の拡大を目安にして決定することが、成人を対象としたガイドラインで推奨されている<sup>1,2)</sup>。しかし近年は、より早期に介入することでさらに良好な術後経過を得られるとの報告も散見されることから<sup>3)</sup>、成人の aAR に対する外科治療はより積極的に行われる傾向にある。いっぽう小児の aAR では、早期介入は結果として一生涯に必要な手術回数の増加へつながる恐れがあり、さらに再手術回数の増加は術後合併症発生のリスク上昇につながりうる<sup>4)</sup>。また小児期 aAR の患児は概して良好な日常生活を送っていることから手術の必要性に対する家族の認識も低いことが多い。さらに、小児期 aAR に対する外科的介入時期を決める際に有用な指標もいまだ定まっていない<sup>5)</sup>。以上のことから小児期 aAR に対する手術時期については一定の見解がなく、先延ばしにされる傾向が強い。

aAR への至適手術介入時期として左室の geometry を使用した報告は散見されるが<sup>6–10)</sup>、これらの報告は欧米の正常小児のデータを基準としているものがほとんどである上に、カットオフ値も各々の報告で異なる。また、LVESD や LVEDD を体表面積で補正した指標 (左室収縮末期径係数 [indexed end-systolic dimension: ESDI], 左室拡張末期径係数 [indexed end-diastolic dimension: EDDI]) を用いる方法を、成人での報告<sup>1,2)</sup>に倣い小児期 aAR へ応用した報告も存在するが<sup>5)</sup>、実際に小児期 aAR を対象として

ESDI や EDDI の有用性を検討した報告は少ない。

そこで我々は、静岡県立こども病院における 18 歳未満の aAR 33 例を対象として、外科治療前後の EF, ESDI および EDDI の変化を後方視的に調査し、至適な外科的介入時期を決定する際に有用な指標を検討した。

## 対象と方法

2001 年 1 月から 2015 年 8 月までに静岡県立こども病院で aAR に対する外科治療（大動脈弁形成術、大動脈弁置換術、Ross 手術のいずれか）を施行した 18 歳未満の 33 例を対象とし、診療録および心臓超音波検査画像を用いて後方視的に検討した。対象とした 33 例は、1) 機能改善群 (preserved function: PrF): 術後 3 年以内に ESDI, EDDI および EF の全てが正常範囲内に改善した症例、2) 非改善群 (dysfunction: DysF): 術後 3 年以内に ESDI, EDDI または EF のいずれかが正常範囲内へ改善しなかった症例、の 2 群に分類した。なお、本検討においては、体重増加不良や多呼吸、易疲労などの心不全を示唆する臨床徴候を認めない中等度以上の大動脈弁閉鎖不全を aAR とした。ESDI の正常範囲は 2014 年 ACC/AHA の弁膜症に対する治療・管理ガイドライン<sup>1)</sup>をもとに  $25 \text{ mm/m}^2$  未満と定めた。また EDDI は、成人において左室拡張末期径  $65 \text{ mm}$  以上が左室内腔拡大と定義されていることと<sup>1,2)</sup>、日本人の平均的な体格の成人男性の体表面積が  $1.69 \text{ m}^2$  (平成 26 年厚生労働省発表) であること<sup>11)</sup>をもとに  $40 \text{ mm/m}^2$  未満を正常範囲と定めた。EF に関しては、ESDI と同様に成人を対象としたガイドライン<sup>1,2)</sup>を参考として 50% 以上を正常範囲とした。追跡期間は、aAR に対する外科治療を行った日から 2018 年 8 月 31 日までとした。最終受診日が 2018 年 8 月 31 日以前の場合には、追跡期間は外

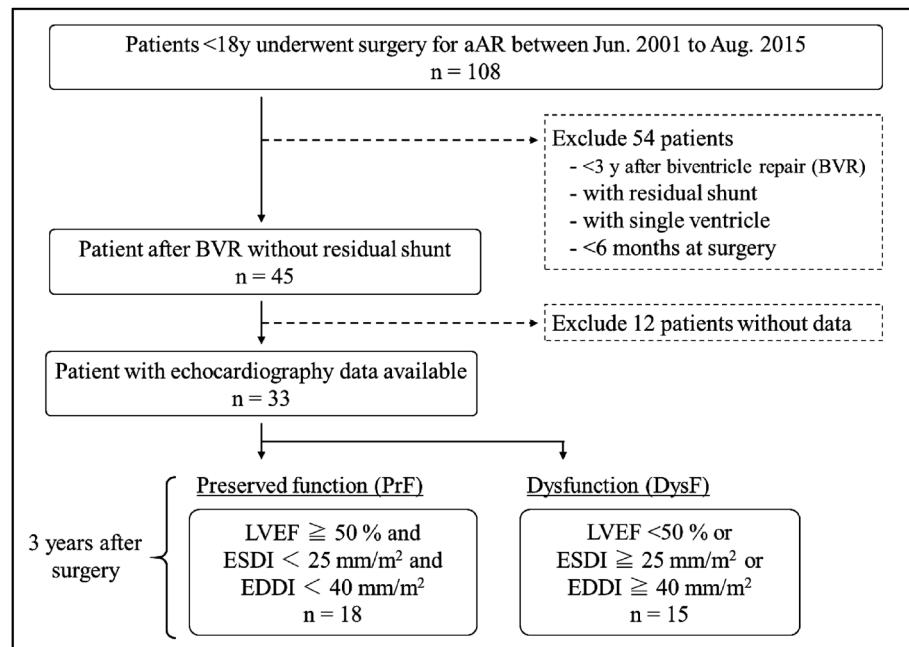


Fig. 1 Flowchart of patient's selection

aAR: asymptomatic aortic regurgitation, BVR: biventricle repair, LVEF: left ventricle ejection fraction, ESDI: indexed end-systolic dimension, EDDI: indexed end-diastolic dimension

科治療を行った日から最終受診日までとした。今回は大動脈弁閉鎖不全が左室収縮能に与える影響を検討するため、心内短絡残存例や心内短絡閉鎖後3年以内の症例および単心室例、中等度以上の僧帽弁不全閉鎖不全合併例は除外した。また乳児から小児における影響を検討するため、生後6か月未満の症例も除外した(Fig. 1, 2)。

## 患者背景

診療録をもとに性別、外科治療時の年齢および身長・体重、診断、大動脈二尖弁の有無、大動脈弁狭窄の合併の有無と程度、外科治療の手技と適応、以前の外科治療の有無と手技、術前の薬物治療、術後3年以内の大動脈弁に対する再手術の有無、および全死亡について調査した。

## 左室内径および収縮率の計測

PHILIPS社のiE33、GE Health Care社のVivid E9、SIEMENS Health Care社のACUSON SC2000のいずれかを使用して左室短軸像のMモードを記録した。プローブは各画像診断装置に付属のものを体格に応じて使用した。解析した心臓超音波画像は、小児心臓超音波検査のトレーニングを受けている小児循環器科医により記録されたMモードの静止画像を用い、術前、術後1年および術後3年の3時点で、ESDI [mm/

$m^2]$ 、EDDI [ $mm/m^2$ ]、EF [%] を計測した。また術前のESDおよびEDDについてはZ-scoreも計測した。Z-scoreはunpublished dataを用いた。術前は外科治療の直前に記録された超音波画像を用い、術後1年および術後3年については、1年経過時点または3年経過時点の最も近い時期に記録された画像を用いた。計測値に問題があると考えられた場合には記録された画像の見直しと再計測を1人の検者(TO)が行った。

## 大動脈弁閉鎖不全の程度

心臓超音波画像を参照し、2014年ACC/AHAの大動脈症に対する治療・管理ガイドライン<sup>1)</sup>の分類に従ってnone, mild, moderate, severeの4段階に分類した。術前、術後1年、術後3年の3時点で調べた。

## 統計学的解析

術後3年以内の再手術や死亡はなかったので再手術率や死亡率についての統計処理は行わなかった。連続変数は中央値(範囲)で示し、離散変数は実数(%)で示した。術後の左室機能改善に影響を与える因子を検討するため、PrFとDysFの二群間で患者特性、術前のEF、ESDIおよびEDDIに差があるかどうかを検討した。中央値の比較にはWelchのt検定を用い、離散変数の比較にはFischerの正確確率検定を用い

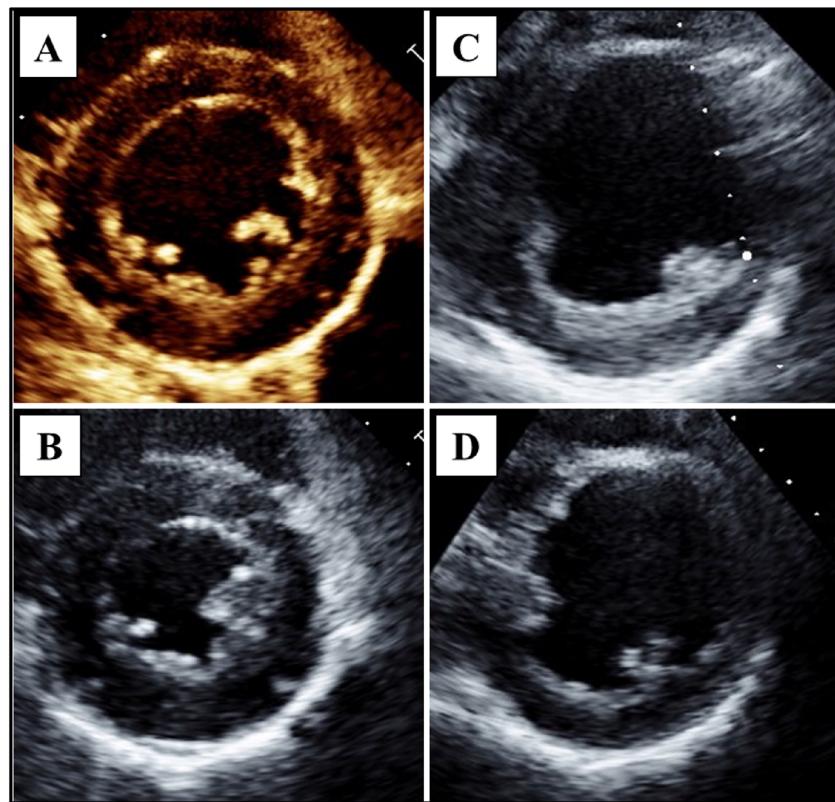


Fig. 2 Typical pre- and post-operative echocardiographic findings in the PrF and DysF

A, B) Typical pre (A) and post (B) operative left ventricle short axis view (LV-SAX) of preserved function group (PrF). 7 years old at surgery. Her indexed end-systolic dimension (ESDI) was 37.6mm/m<sup>2</sup> before surgery improved to 15.1mm/m<sup>2</sup> three years after surgery. Her indexed end-diastolic dimension (EDDI) and left ventricle ejection fraction (LVEF) 3 years after surgery was 28.8mm/m<sup>2</sup> and 78%, respectively. C, D) Typical pre (C) and post (D) operative LV-SAX of dysfunction group (PrF). 13 years old. His ESDI, which was 45.0mm/m<sup>2</sup> before surgery, showed inadequate improvement at 32.1mm/m<sup>2</sup> even 3 years after surgery. His EDDI and LVEF 3 years after surgery was 37.6mm/m<sup>2</sup> and 31%, respectively.

た。術後の左室機能改善を予測する術前 ESDI および術前 EDDI のカットオフ値を求める際には Receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用い、ESDI および EDDI の累積改善率の比較に関しては一般化 Wilcoxon 検定を用いた。ハザード比を算出する際には、Cox 比例ハザードモデルを使用した。全て有意水準を 5% として解析した。解析ソフトは R (version 3.2.2, R Development Core Team, ウィーン, オーストリア) を使用した。

## 結 果

全 33 例のうち男児が 70% を占めた。外科治療時の体重は中央値 27.2kg (範囲 7.0–68.7) であった。年齢の中央値は 10.0 歳 (0.6–17.9) で、6 歳未満が 6 例、6 歳以上 12 歳未満が 15 例、12 歳以上が 12 例であった。追跡期間の中央値は 9.5 年 (3.0–16.5) であった。

原疾患は先天性大動脈弁閉鎖不全が 22 例 (67%) と最も多く、全体の 12 例 (36%) が大動脈二尖弁を有していた。大動脈弁狭窄の合併は 13 例 (39%) に認め、うち 1 例は重度、2 例は中等度で、残りの 10 例は軽度の狭窄であった。外科治療の種類は大動脈弁形成術が 9 例 (27%)、大動脈弁置換術が 15 例 (46%)、Ross 手術が 9 例 (27%) であった。手術適応は重度 AR 27 例、左室内腔の拡大または EF 低下が 6 例であり、術式の選択は術者の裁量に因っていた。術前の薬物治療として、15 例 (46%) でアンギオテンシン変換酵素阻害剤 (angiotensin converting enzyme inhibitor: ACE-I) が投与されていたほか、アンギオテンシン受容体拮抗薬と利尿剤が各々 2 例で使用されていた。

PrF が 18 例で DysF が 15 例であった。PrF と比較して DysF では、有意に外科治療時の年齢が低く、体重が小さかった。いっぽうで、基礎疾患や手術手技、

以前の外科治療の有無や手技については有意差を認めなかった (Table 1). ESDI および EDDI は術前、術後 1 年、術後 3 年の全ての時点で PrF に比して DysF で有意に大きかった。EF は、術前および 1 年後には PrF と DysF で有意差は認めなかつたが、術後 3 年では DysF で有意に低かつた (PrF: 65% [52–82], DysF: 57% [31–81],  $p=0.008$ )。中等度以上の AR の割合や術前の LVESD および LVEDD の Z-score は両群で有意差を認めなかつた (Table 2)。

PrF と DysF の二群を対象に作成した ROC 曲線を Fig. 3 に示す。術後 3 年以内に左室機能が正常範囲内 ( $\text{ESDI} < 25 \text{ mm/m}^2$  かつ  $\text{EDDI} < 40 \text{ mm/m}^2$  かつ  $\text{EF} \geq 50\%$ ) へ改善するかを予測する術前 ESDI の最適な cut-off 値は  $30.7 \text{ mm/m}^2$  (感度 67%, 特異度 80%)

で、area under the curve (AUC) は 0.763 であった。同様にして得られた術前 EDDI の最適な cut-off 値は  $50.5 \text{ mm/m}^2$  (AUC 0.737) であった。この結果をもとに術前 ESDI  $< 31 \text{ mm/m}^2$  を cut-off 値と設定して全 33 例を 2 群に分類した。術後 3 年が経過した時点で左室機能が改善する割合を比較したところ (Fig. 4)，術前 ESDI  $< 31 \text{ mm/m}^2$  の群で改善率が有意に高かつた ( $p=0.003$ )。術前 EDDI  $< 51 \text{ mm/m}^2$  を cut-off 値と設定して二群に分類した場合も、同様に、術前 EDDI  $< 51 \text{ mm/m}^2$  の群で改善率が有意に高かつた ( $p=0.007$ )。

いっぽう、術前 ESDI  $< 31 \text{ mm/m}^2$  かつ術前 EDDI  $< 51 \text{ mm/m}^2$  の場合には、79% (11/14) で術後 3 年までに左室機能が改善し、術前 ESDI  $< 31 \text{ mm/m}^2$

Table 1 Patient's background

	Total	PrF n=18	DysF n=15	<i>p</i> -value
	n=33			
male	23 (70)	10 (56)	13 (87)	0.07
age, y	10.0 (0.6–17.9)	11.8 (4.1–17.8)	8.8 (0.6–17.9)	0.03
body weight, kg	27.2 (7.0–68.7)	36.6 (11.9–68.7)	22.0 (7.0–49.0)	0.007
height, cm	133 (66–173)	143 (92–173)	119 (66–170)	0.02
diagnosis				
ASR	22 (67)	11 (61)	11 (73)	>0.99
TGA	5 (15)	3 (17)	2 (13)	>0.99
VSD	3 (9)	2 (10)	1 (7)	>0.99
TOF	2 (6)	1 (6)	1 (7)	>0.99
IE	1 (3)	1 (6)	0 (0)	>0.99
bicuspid AoV	12 (36)	5 (28)	7 (47)	0.3
follow-up time	9.5 (3.0–16.5)	6.7 (3.0–15.6)	11.7 (3.1–16.5)	0.1
duration from surgery to echo, months				
before surgery	−0.2 (−5.7–0.0)	−0.2 (−4.9–0.0)	−0.3 (−5.7–0.1)	0.7
1 year after surgery	10.4 (5.1–17.2)	10.7 (5.1–17.2)	9.7 (5.1–15.9)	0.2
3 years after surgery	33.5 (22.6–40.0)	32.0 (22.6–39.6)	34.0 (28.8–40.0)	0.7
surgery for AR				
AVP	9 (27)	6 (33)	3 (20)	0.5
AVR	15 (46)	9 (50)	6 (40)	0.7
Ross procedure	9 (27)	3 (17)	6 (40)	0.2
previous intervention				
BAVP	4 (12)	3 (17)	1 (13)	0.6
AVP	5 (15)	3 (17)	1 (13)	>0.99
AVR	3 (9)	2 (11)	0 (0)	>0.99
Ross procedure	4 (12)	1 (6)	1 (13)	0.3
medication before surgery				
ACE inhibitor	15 (46)	6 (33)	9 (60)	0.2
ARB	2 (6)	1 (6)	1 (7)	>0.99
diuretics	2 (6)	0 (0)	2 (13)	0.2
Ca blocker	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Beta blocker	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA

The data showed by number (%) or median (range). ASR: aortic regurgitation with or without aortic stenosis, TGA: transposition of the great artery, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, IE: infective endocarditis, AVP: aortic valvuloplasty, AVR: aortic valve replacement, BAVP: balloon aortic valvuloplasty, ACE: Angiotensin-converting enzyme, ARB: Angiotensin II receptor blocker

Table 2 The data of transthoracic echocardiography in two groups

	PrF n=18	DysF n=15	p-value
ESDI, mm/m <sup>2</sup>			
pre surgery	28.1 (15.3–48.5)	40.1 (22.8–96.6)	0.02
1 year after	22.8 (18.8–32.6)	30.6 (17.5–43.8)	0.006
3 years after	20.2 (14.2–24.5)	26.7 (19.8–40.7)	<0.001
EDDI, mm/m <sup>2</sup>			
pre surgery	45.2 (31.0–73.0)	52.9 (36.8–114)	0.03
1 year after	33.9 (24.2–53.3)	43.9 (27.2–65.0)	0.006
3 years after	31.4 (22.1–38.7)	40.2 (25.8–55.4)	0.003
ejection fraction, %			
pre surgery	63 (50–82)	57 (25–76)	0.051
1 year after	58.2 (43.9–77.0)	63 (33–70)	0.8
3 years after	65 (50–86)	57 (31–81)	0.008
Percentage of moderate and severe AR			
pre surgery	18 (100)	15 (100)	>0.99
1 year after	2 (11)	2 (13)	>0.99
3 years after	5 (28)	1 (7)	0.2
LV dimension z-score presurgery			
LVEDD	2.39 (-1.80–4.17)	3.26 (-1.56–6.80)	0.09
LVESD	3.63 (-0.58–6.14)	4.10 (-0.70–6.98)	0.3

The data showed by number (%) or median (range). p-values were interacted between PrF and other subgroups. ESDI: indexed end-systolic dimension, EDDI: indexed end-diastolic dimension, AR: aortic regurgitation, LVEDD: left ventricular end-diastolic dimension, LVESD: left ventricular end-systolic dimension

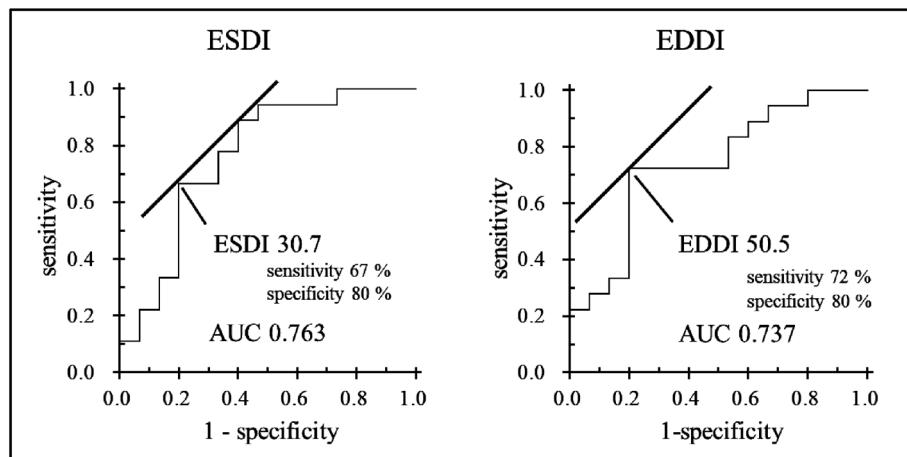


Fig. 3 Receiver operating characteristic curve of ESDI and EDDI

ESDI: indexed end-systolic dimension, EDDI: indexed end-diastolic dimension, AUC: area under the curve. The cut-off value for ESDI was 30.7 (AUC: 0.763, sensitivity 67%, specificity 80%). On the other hand, the cut-off value for EDDI was 50.5 (AUC: 0.737, sensitivity 72%, specificity 80%).

または EDDI <51 mm/m<sup>2</sup> の場合の改善率は 82% (14/17) だった。それに対して、術前 ESDI ≥31 mm/m<sup>2</sup>かつ EDDI ≥51 mm/m<sup>2</sup> の場合の左室機能改善率は 25% (4/16) にとどまった。

術前の EF や ESDI, EDDI が術後の左室機能改善を予測しうるかの検討では (Table 3), 術前 EF <50% のハザード比は 3.37 (95% 信頼区間 [0.8, 14.6],  $p=$

0.1) で、術前 ESDI ≥31 mm/m<sup>2</sup> のハザード比は 1.60 (95% 信頼区間 [0.6, 4.3],  $p=0.3$ ) であった。また、術前 EDDI ≥51 mm/m<sup>2</sup> はハザード比 1.75 (95% 信頼区間 [0.6, 5.2],  $p=0.3$ ) であった。

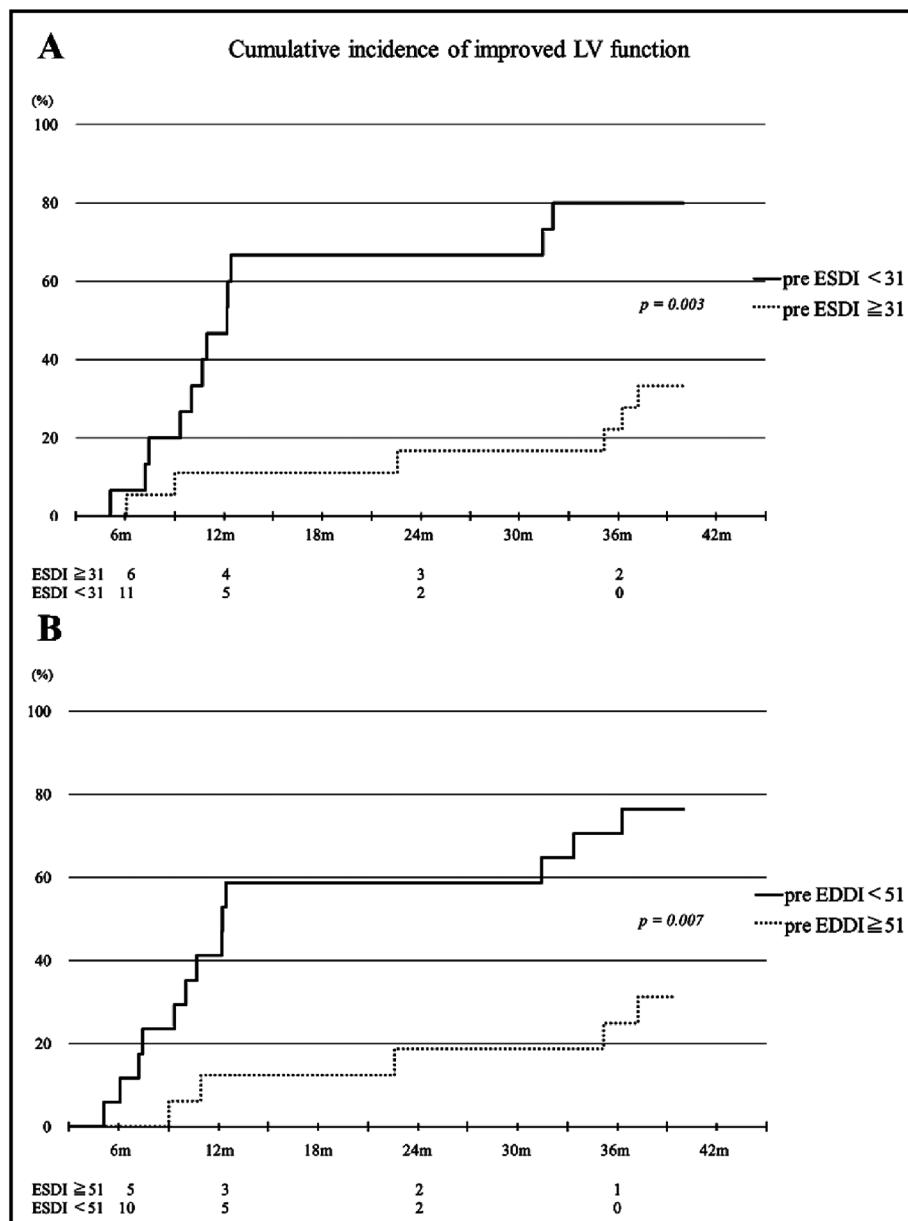


Fig. 4 The cumulative incidence of improved LV function

ESDI: indexed end-systolic dimension, EDDI: indexed end-diastolic dimension. In this study, we defined the LV function is improved if all 3 criteria as follow was satisfied. 1) LVEF  $\geq 50\%$ , 2) ESDI  $< 25 \text{ mm/m}^2$  and 3) EDDI  $< 40 \text{ mm/m}^2$ . A) The cumulative incidence of improved LV function was significant higher in pre ESDI  $< 31 \text{ mm/m}^2$  ( $p=0.003$ ). B) The incidence of improved LV function was significant higher in pre EDDI  $< 51 \text{ mm/m}^2$ . ( $p=0.007$ ).

### 考 察

18歳未満のaARでは、ESDIが $31 \text{ mm/m}^2$ を超える前に外科治療を行うと、80%の症例で術後3年間に左室機能が改善する (EF  $\geq 50\%$ , ESDI  $< 25 \text{ mm/m}^2$ かつEDDI  $< 40 \text{ mm/m}^2$ の全てを満たす) ことが判明した。術前EDDI  $< 51 \text{ mm/m}^2$ で外科治療を行った場合にも、ESDI  $31 \text{ mm/m}^2$ をcut-off値とした時と

同様に77%の症例で術後3年間に左室機能の改善が得られ、術前の小さなESDIやEDDIが術後の左室機能改善を予測しうることが示唆された。一方、術前ESDI  $\geq 31 \text{ mm/m}^2$ またはEDDI  $\geq 51 \text{ mm/m}^2$ の場合、術後3年間で左室機能の改善を得られたのは各々33%と31%であり、術前左室容積が大きいほど術後の左室機能改善が得られにくかった。

aARに対する至適な外科治療の時期を決定する

Table 3 The results of cox proportional hazard model

	HR	95% C.I.	p-value
EF <50%	3.37	0.8	14.6
ESDI >31 mm/m <sup>2</sup>	1.60	0.6	4.3
EDDI >51 mm/m <sup>2</sup>	1.75	0.6	5.2

EF: ejection fraction of left ventricle, ESDI: indexed end-systolic dimension, EDDI: indexed end-systolic dimension. HR: hazard ratio. C.I.: confidence interval

場合に、成人では相対的に体格の小さな女性を中心に LVESD を体表面積で補正した指標である ESDI の指標が推奨されている<sup>1)</sup>。近年は ESDI >25 mm/m<sup>2</sup> で外科治療の適応があるとする考え方方が支配的で<sup>1,2)</sup>、小児の aAR にもこの指標がしばしば用いられてきた<sup>5)</sup>。それに対し我々の検討では、術前 ESDI が 31 mm/m<sup>2</sup> 未満であれば 80% で術後 3 年間に左室機能の改善を得られるという結果であった。小児期 aAR に対しては、成人における推奨と比較してより待機的に外科治療を行ったとしても、術後早期に左室機能が改善する可能性が高いことを示唆している。このため、成人と比較して待機的に aAR へ介入するための 小児期 aAR に対する独自の目安を設けることが推奨される。

一方、小児期 aAR でも成人と同様、時期を逸さずに入院治療を行うことは非常に重要なポイントである。Tafreshi らは 1991 年から 2001 年に平均 13.9 歳で外科治療を行った小児期大動脈閉鎖不全 49 例における検討で、EF が維持されても術前に著しい左室拡大が存在すると有意差を持って術後に EF 低下や左室拡大が残存すると報告している<sup>4)</sup>。また Tierney らは、術前 LVESD の拡大 (z-score >5) または FS 低下 (z-score <1) は感度 90%、特異度 74% で大動脈弁手術後の左室機能不全 (EF z-score <2) を予測しうると報告している<sup>10)</sup>。我々の検討でも ESDI が 31 mm/m<sup>2</sup> を超えてから介入した場合には、術後 3 年間に左室機能の改善を得られたのは 4 割に満たなかった。これまでの報告<sup>4,10)</sup> と同様に、本検討でも術前左室容積が大きいほど術後の左室機能改善が得られにくいうことが示されており、小児期 aAR でも時期を逸さずに外科的な介入を行うことが術後の良好な左室機能維持に肝要と考えられる。

このため小児期 aAR に対する至適な外科治療の時期を見極める有用な指標について、これまで複数の検討がなされてきた。特に左室内腔の拡大の程度については、基礎疾患を有さない正常小児を基準

として Z-score で cut-off 値を設定しているものが多く<sup>7-10)</sup>、そのほとんどが欧米からの報告である。しかし、欧米諸国と比較して体格が異なる本邦の小児において欧米で報告された Z-score をそのまま適用すべきか否かについては議論の余地がある。実際 LVESD や LVEDD などの左室 geometry には人種間で大きな差があるという認識が一般的である<sup>12-14)</sup>。一方において Majonga らは、心臓超音波検査を用いて健常な小児および若年成人の左室内径や左室心筋壁厚を計測した論文 36 篇を解析したメタアナリシスの中で、体表面積を用いて LVESD や LVEDD を補正した場合には健常な若年者における ESDI は 20-25 mm/m<sup>2</sup>、また EDDI は 35-40 mm/m<sup>2</sup> であり、人種間による差は大きくなかったと報告している<sup>15)</sup>。そこで本検討では、体表面積により補正した指標 (ESDI および EDDI) を用いて解析を行った。実際には、成人に倣い ESDI <25 mm/m<sup>2</sup>、EDDI <40 mm/m<sup>2</sup> を正常範囲としたのだが、この基準は結果として以前に正常小児での検討で示された基準値とほぼ一致していた。

そのうえで術前の ESDI や EDDI が aAR に対する外科治療後の左室機能改善を予測しうるか検討した結果、本検討では ESDI 31 mm/m<sup>2</sup> あるいは EDDI 51 mm/m<sup>2</sup> を cut-off 値として、高い精度で予測可能であった。特に ESDI は、成人における推奨と比較してより待機的に外科的介入をしたとしても術後早期に左室機能が改善する可能性が高いことを示唆している。このように、小児期 aAR に対して成人とは異なる介入基準を設けることで、より待機的かつ安全に aAR に対する外科治療を行うことができるようになれば、適正な手術介入時期の設定が可能となり、結果として個々の患児における一生涯での再手術回数の適正化にも繋がることが期待される。

本研究の限界として、後方視的研究であること、対象が少数であること、ESDI や EDDI および EF の計測は 1 名 (TO) で行ったこと、ESDI や EDDI の正常範囲を定める際に本邦の正常小児のデータを用いていないことがあげられる。ESDI や EDDI および EF の計測は、臨床経過や他の検査結果をマスクした状態で行い、過去に他の医師が計測した計測値を知らない医師 1 名が行った。本検討で定めた ESDI や EDDI の正常範囲は、過去の報告と比較して大きく相違がないため妥当な設定だったと考えられるが、本邦の正常小児のデータを用いることや、小児期 aAR の症例を蓄積していくことで、より精度の高い cut-off 値を設定することができるようになるかもしれない。また、今回あきらかとなった指標を用いた prospective study

を行うことで本指標の有用性をさらに検証する必要がある。

## 結 語

18歳未満の無症候性大動脈弁閉鎖不全では、ESDI  $\geq 31 \text{ mm/m}^2$  や EDDI  $\geq 51 \text{ mm/m}^2$  は介入時期を決定する上で有用な指標になりうる。成人の指標と比してやや待機的な介入時期の設定となるが、本指標を用いることで術後も正常な左室機能が維持される可能性が高いことが示された。

### 利益相反

全ての著者は、本研究に関連し開示すべき CO I 関係にある企業などはない。

### 引用文献

- 1) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: e57–e185
- 2) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al: ESC Scientific Document Group: 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; **38**: 2739–2791
- 3) Mentias A, Feng K, Alashi A, et al: Long-term outcomes in patients with aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016; **68**: 2144–2153
- 4) Tafreshi RI, Shahmohammadi A, Davari PN: Predictors of left ventricular performance after valve replacement in children and adolescents with chronic aortic regurgitation. *Pediatr Cardiol* 2005; **26**: 331–337
- 5) Tretter JT, Langsner A: Timing of aortic valve intervention in pediatric chronic aortic insufficiency. *Pediatr Cardiol* 2014; **35**: 1321–1326
- 6) Lowenthal A, Tacy TA, Behzadian F, et al: Echocardiographic predictors of early postsurgical myocardial dysfunction in pediatric patients with aortic valve insufficiency. *Pediatr Cardiol* 2013; **34**: 1335–1343
- 7) Gentles TL, French JK, Zeng I, et al: Normalized end-systolic volume and pre-load reserve predict ventricular dysfunction following surgery for aortic regurgitation independent of body size. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; **5**: 626–633
- 8) Buddhe S, Du W, Walters HL 3rd, et al: Predictors of left ventricular remodeling after aortic valve replacement in pediatric patients with isolated aortic regurgitation. *Congenit Heart Dis* 2013; **8**: 167–173
- 9) Gentles TL, Finucane AK, Remenyi B, et al: Ventricular function before and after surgery for isolated and combined regurgitation in the young. *Ann Thorac Surg* 2015; **100**: 1383–1389
- 10) Selamet Tierney ES, Gal D, Gauvreau K, et al: Echocardiographic predictors of left ventricular dysfunction after aortic valve surgery in children with chronic aortic regurgitation. *Congenit Heart Dis* 2013; **8**: 308–315
- 11) 厚生労働省健康局がん対策・健康増進課栄養指導室：平成26年国民健康・栄養調査報告，<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiou/dl/h26-houkoku.pdf>（2016年7月3日）
- 12) 青墳裕之, 村上智明, 石川司朗, ほか：小児心臓血管サイズの正常回帰式について—既報論文の集積と各回帰式の比較—. *日小児循環器会誌* 2003; **4**: 421–430
- 13) Bonatto RC, Fioretto JR, Okoshi K, et al: Percentile curves of normal values of echocardiographic measurements in normal children from the central-southern region of the State of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2006; **87**: 711–721
- 14) Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, et al: Echocardiographic nomograms for chamber diameters and areas in Caucasian children. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; **27**: 1279–1292
- 15) Majonga ED, Norrish G, Rehman AM, et al: Racial variation in echocardiographic reference ranges for left chamber dimensions in children and adolescents: A systematic review. *Pediatr Cardiol* 2018; **39**: 859–868