

## 症例報告

# 肥大型心筋症を合併した心房中隔欠損症に対して 開窓付閉鎖術が奏功した1例

林 賢<sup>1)</sup>, 長谷川 智巳<sup>2)</sup>, 堀口 祥<sup>1)</sup>, 田中 敏克<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>兵庫県立こども病院 循環器内科

<sup>2)</sup>兵庫県立こども病院 小児集中治療科

## Fenestrated Closure of an Atrial Septal Defect for Left Ventricular Diastolic Dysfunction in an Early Infant with Hypertrophic Cardiomyopathy

Ken Hayashi<sup>1)</sup>, Tomomi Hasegawa<sup>2)</sup>, Sho Horiguchi<sup>1)</sup>, and Toshikatsu Tanaka<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Departments of Cardiology, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Hyogo, Japan

<sup>2)</sup>Pediatric Critical Care Medicine, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Hyogo, Japan

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is generally accompanied with left ventricular diastolic dysfunction, leading to a poor prognosis in patients with congenital heart diseases. An atrial septal defect (ASD) rarely needs surgical intervention in infancy. However, we report a case of HCM-complicated ASD that required fenestrated ASD closure in early infancy. A 5-month-old girl with cardiofaciocutaneous syndrome was transferred to our institution because of severe lung congestion triggered by fever and convulsions. Echocardiography revealed right ventricle enlargement secondary to left ventricular diastolic dysfunction and severe pulmonary hypertension. She was intubated and supported with mechanical ventilation, with nitric oxide inhalation. Immediately, her ventricular interdependence and circulatory dynamics improved. On hospitalization day 18, cardiac catheterization showed pulmonary hypertension improvement with high pulmonary blood flow and low cardiac output. However, she had severe lung congestion triggered by a repeat convulsion on day 60. Thus, we performed ASD partial closure with 4 mm fenestration. Postoperative cardiac catheterization showed a good control of pulmonary blood flow, with a Qp/Qs of 1.3. In conclusion, fenestrated ASD closure is a safe and effective treatment option for left ventricular diastolic dysfunction in early infants with ASD and HCM.

Keywords: atrial septal defect, hypertrophic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, fenestration

心房中隔欠損（ASD）はまれに乳児期早期に重症化することがある。また肥大型心筋症（HCM）は左室拡張障害を伴い、先天性心疾患合併例においては予後不良とされる。今回HCMを合併したASDに対して乳児期早期に治療介入が必要と判断し、開窓付閉鎖術が有効であったので報告する。症例は基礎疾患にCardio-Facio-Cutaneous症候群、心疾患にASD、HCMをもつ5か月女児で、発熱と痙攣を主訴に受診し、左室拡張障害による肺うっ血に伴う循環不全と診断した。利尿剤投与のみでは改善せず、一酸化窒素吸入によって右心系縮小と左心系拡大が得られて改善したため、肺高血圧症の急性増悪が心室間連関による右室拡大に伴う左室圧排を引き起こし、左室拡張障害の増悪による低心拍出性心不全を來したと考察した。入院18日目に施行した心臓カテーテル検査では、肺体血流比（Qp/Qs）=6.1/2.4=2.6、肺血管抵抗2.1 Wood unit·m<sup>2</sup>を認め、ASDを介する高度な左右短絡も低心拍出量の一因と考えられたため、4mm開窓付ePTFEパッチによるASD部分閉鎖を施行して左右短絡の減少を図った。術後評価カテーテル検査では、左房圧は許容範囲で、左右短絡減少と心拍出量増加を認めて良好

2020年3月26日受付、2020年9月9日受理

著者連絡先：〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目6-7 兵庫県立こども病院小児集中治療科 長谷川智巳

doi: 10.9794/jspccs.37.44

な血行動態を示した。また、心房中隔開窓部の閉鎖試験により左室拡張末期圧の上昇を認めたことから開窓は適切であると評価した。左室拡張障害を伴うASDは早期に治療介入が必要となることがあり、そうした場合に開窓付ASD閉鎖術は安全かつ有効であると考える。

## 緒 言

心房中隔欠損（ASD）は、乳児期には無症状で経過して幼児期以降に治療介入することが多い疾患であるが、まれに乳児期早期に重症化することがある。また先天性心疾患に肥大型心筋症（HCM）を合併すると、左室コンプライアンス低下<sup>1,2)</sup> や左室流出路閉塞などの悪条件が加わり予後不良とされている<sup>3)</sup>。今回、HCMを合併したASDに対して乳児期早期に外科的治療介入が必要であると判断し、開窓付ASD閉鎖術が有効であった症例を経験したので報告する。

## 症 例

5か月女児、体重4.3kg。特異的顔貌を有し、遺伝子検査でCardio-Facio-Cutaneous（CFC）症候群と診断され、心疾患はASD、HCMを認めた。発熱と痙攣を主訴に受診し、気道感染の診断で前医に入院したが、呼吸窮迫症状を認めたため当院搬送となった。

来院時、経鼻酸素3L/分投与下でSpO<sub>2</sub>70%台、著明な陥没呼吸と全身網状チアノーゼを認め、胸部X線で肺うっ血像と心拡大を認めた（Fig. 1）。心エコーでASD径15mm大（二次孔欠損、両方向性シャント）、中等度三尖弁逆流（圧較差：TRPG 57mmHg）、収縮期に右室拡大による左室圧排（Fig. 2）を認め、肺高血圧が考えられた。呼吸器感染および肺うっ血を認め、呼吸不全と肺高血圧の管理治療のために気管挿管が必要と判断した。気管挿管に伴い右室拡大と左室圧排が助長され循環が破綻する可能

性も懸念したが、挿管後は血液ガスの正常化により肺高血圧は一時的に改善した（TRPG 44mmHg）。しかし吸引時にSpO<sub>2</sub>60%台に低下する低酸素発作と体血圧の低下を繰り返し、心エコーにて右左短絡の増加を認めたため、肺高血圧の増悪として筋弛緩・深鎮静管理を要した。利尿薬を投与しつつ肺の状態の改善を図ったが、右室拡大および左室圧排は残存し、左室からの順行性血流は乏しく十分な利尿が得られない状態が続いた（尿量1.5mL/kg/hr）。心エコー上、中等度三尖弁逆流（TRPG 66mmHg）、左室拡張末期径12mm（59% of normal、正常値20.2mm）、左室流出時間積分値（LVOT-VTI）11.7cmであった。当初、高肺血流を助長するリスクを考えて低酸素発作時のみに一酸化窒素吸入（iNO）を頓用していたが、右

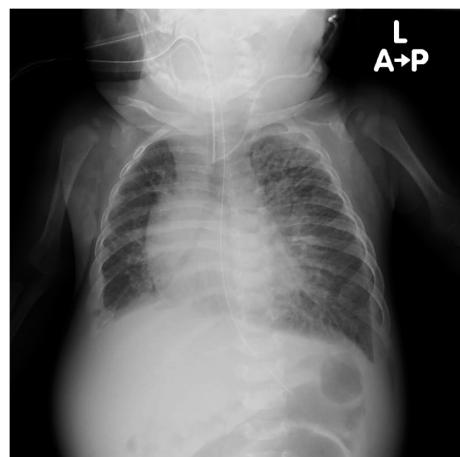


Fig. 1 Chest X-ray on admission showed lung congestion and cardiac enlargement

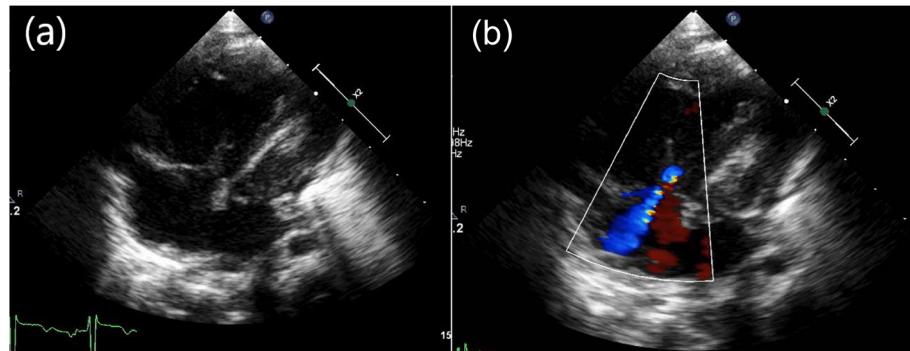


Fig. 2 Echocardiogram showed (a) enlarged right ventricle and (b) mild tricuspid regurgitation with a trans-tricuspid pressure gradient of 57mmHg

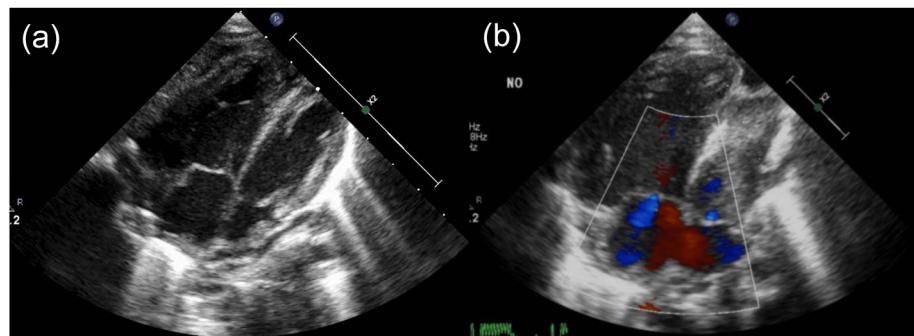


Fig. 3 Echocardiogram after using inhaled nitric oxide showed (a) enlargement of left ventricle space and (b) reduced tricuspid regurgitation with a trans-tricuspid pressure gradient of 50 mmHg

Table 1 Cardiac catheterization data pre and post operation

	pre operation	post operation	ASD closure test
RAP (mmHg)	4	4	
RVEDP (mmHg)	7	7	
mean PAP (mmHg)	18	21	
PCWP (mmHg)	5	6	
LAP (mmHg)	4	5	8
LVEDP (mmHg)	7	10	15
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	2.4	3.7	
Qp/Qs	2.6	1.3	
PVR (Wood unit·m <sup>2</sup> )	2.1	3.3	
LVEDV (%ofNormal)	73.8	93.8	
LVEDVI (mL/m <sup>2</sup> )	30	40.8	
RVEDV (%ofNormal)	172	140	

ASD, atrial septal defect; CI, cardiac index; LAP, left atrium pressure; LVEDP, left ventricle end diastolic pressure; LVEDV, left ventricle end diastolic volume; LVEDVI, indexed left ventricle end diastolic volume; PAP, pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary arterial wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RAP, right atrial pressure; RVEDP, right ventricle end diastolic pressure; RVEDV, right ventricle end diastolic volume

室拡大の改善を期待して第3病日からiNOを使用したところ、三尖弁逆流の減少(TRPG 50mmHg)、左室内腔の拡大と右室内腔の縮小(Fig. 3)、LVOT-VTIの増加を認め、利尿が得られるようになった(尿量4.8mL/kg/hr)。肺高血圧の増悪因子と考えられた呼吸器感染や肺うっ血に対しては抗菌薬治療と利尿薬投与を継続したが、原発性肺高血圧症の可能性も考慮して肺血管拡張薬(Sildenafil)の内服を開始したうえでiNOは漸減終了した。

入院18日目に心臓カテーテル検査を施行し、肺体血流比(Qp/Qs)=6.1/2.4=2.6、肺血管抵抗(Rp)2.1 Wood unit·m<sup>2</sup>、平均肺動脈圧(mPAP)18mmHg、平均左房圧(mLAP)4mmHg、左室拡張末期圧

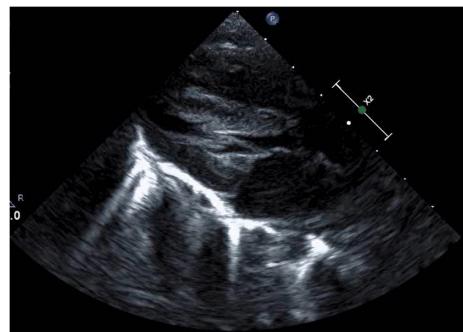


Fig. 4 Preoperative echocardiogram showed asymmetric septal hypertrophy with septum to posterior left ventricular wall thickness ratio of >1.3

(LVEDP)7mmHg、左室拡張末期容積(LVEDV)は正常の73.8%、左室拡張末期容積係数(LVEDVI)30.0mL/m<sup>2</sup>、右室拡張末期容積(RVEDV)は正常の172%であった(Table 1)。肺高血圧の改善に伴う高肺血流・低心拍出量状態と評価し、肺血管拡張薬を中止して緩徐な除水による水分バランス調整を行うことで全身状態は安定し、入院20日目に抜管した。

入院60日目に再度痙攣に伴い肺うっ血の増悪を認め、呼吸器感染と肺うっ血に対する同様の管理治療を要したため、入院87日目に外科的治療介入の方針とした。術前的心エコーで左室拡張末期径18.4mm(正常値20.2mm)、僧帽弁輪径12.3mm(正常値13.5mm)、大動脈弁輪径6.8mm(正常値7.8mm)と狭小化は認めなかったが、入院18日目に施行した心臓カテーテル検査でLVEDVIが小さかったことも考慮し、一期的に完全閉鎖をすると著明な左房圧(LAP)上昇から肺うっ血を来すと考えられたため、4mm開窓付ePTFEパッチで部分閉鎖とした。術前心エコー(Fig. 4)で中隔全体の肥厚を認め、心室中隔/左室後壁厚比>1.3と非対称性心室中隔肥大の基準を満た

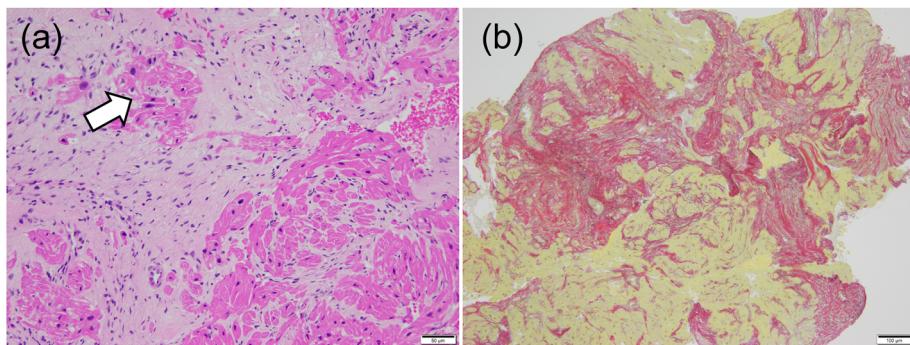


Fig. 5 Myocardial biopsy samples show (a) myocyte disarray and hypertrophy (arrow) with hematoxylin and eosin-staining, and (b) interstitial fibrosis with Elastica van Gieson staining

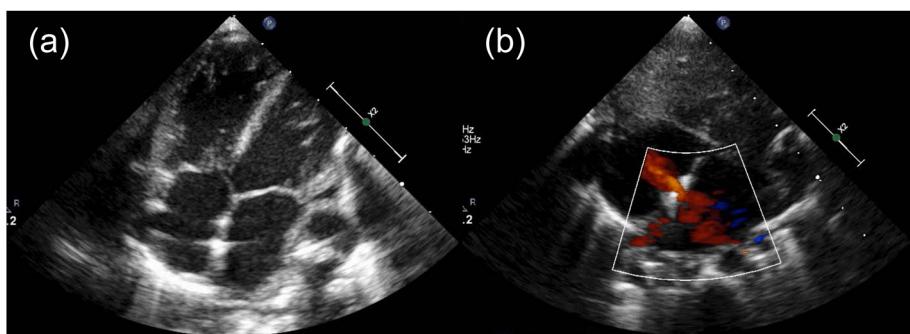


Fig. 6 Postoperative echocardiogram showed (a) enlargement of left ventricle space and (b) a left-to-right shunt via atrial septal defect



Fig. 7 Chest X-ray after operation showed an improvement of lung congestion and cardiac enlargement

し、術中の心筋生検 (Fig. 5) で心筋細胞の肥大や核の大小不同、間質の線維化、心筋の配列の乱れを認めたため、HCM と確定診断した。術後は LAP モニター 8–10 mmHg で推移し、肺うっ血の増強なく経過した。術後心エコー (Fig. 6) では、左室内腔の拡大が

得られ、ASD は左右シャントとなった。組織 Doppler 法による僧帽弁輪運動速度  $e'$  は中隔側 5.2 cm/sec, 側壁側 8.3 cm/sec,  $E/e'$  が中隔側 24.4, 側壁側 15.3 と左室弛緩能の低下と拡張末期圧の上昇が示唆された。術後は乳び胸腹水を合併したが肺うっ血の増悪なく (Fig. 7), 術後 8 日目に抜管し、術後 63 日目に退院となった。退院後は外来通院を行い、呼吸循環の悪化なく経過した。

術後 7か月目に施行した心臓カテーテル検査では、 $Qp/Qs = 4.6/3.7 = 1.3$ ,  $Rp$  3.3 Wood unit·m<sup>2</sup>, LVEDV は正常の 93.8%, LVEDVI 40.8 mL/m<sup>2</sup>, RVEDV は正常の 140% であった (Table 1)。術前に認めていた高肺血流・低心拍出量状態は改善していた。Wedge pressure カテーテルを用いて ASD 閉鎖試験を施行したところ、LAP は 5 mmHg から 8 mmHg に、LVEDP は 10 mmHg から 15 mmHg に上昇したが、術後症状の再燃がなかったため、バルーンによる ASD 拡大は行わずに経過観察とした。

論文投稿については保護者に説明し同意を得た。

## 考 察

本症例を通して、ASD に左室拡張障害を伴う病態においては乳児期早期の治療介入が必要となる可能性があること、またそのような病態における外科的治療介入として開窓付 ASD 閉鎖術が有効となる症例があること、という 2 つの特徴が示された。

まず 1 つめに左室拡張障害を伴う ASD では乳児期早期に治療介入が必要となる可能性があることがわかった。遺伝子検査にて CFC 症候群と診断された患儿において、ASD 閉鎖試験での LVEDP 高値や心エコーの組織 Doppler 法での左室弛緩能の低下によって左室拡張障害が示唆された。心エコーおよび心筋生検の結果から HCM と確定診断されたが、HCM に伴う左室拡張障害を認めた本症例では、もともと ASD を介した左右短絡により右室拡大を来していたところに、痙攣に伴う肺うっ血や気道感染による肺高血圧の増悪が三尖弁逆流の悪化を引き起こして右室拡大を増悪させたと考える。これに対して iNO を開始すると右室内腔が縮小して左室内腔が拡大し、それに伴い尿量の著明な改善を認めたことから、右室拡大に伴う左室圧排により左室拡張障害が増悪し、左室への血液流入が減少して低心拍出量の症状を呈していたと推察する。肺うっ血を来した原因として、本症例では大きな ASD があり、肺から左房へ還流してきた血液は ASD を介して右房へ流入することができたため、左室拡張障害などの左心性心疾患のみで生じたとは考えにくく、痙攣に伴う交感神経の賦活により肺血管透過性亢進を来し生じる神經原性肺水腫も原因の 1 つと考えた<sup>4)</sup>。低心拍出量を来した原因としては、左室拡張障害を伴った肺血管抵抗の上昇により、左房への還流血が減少し、左室流入血が減少したことも一因となったと考えられる<sup>5)</sup>。CFC 症候群は細胞内の Ras/MARK シグナル伝達系に関わる遺伝子の先天的な異常を有する “RASopathy” の 1 つで、心疾患として ASD や HCM、肺動脈狭窄などを合併することが多いが、同じく RASopathy の 1 つである Noonan 症候群とは異なって点頭てんかんや神経発達遅滞を合併することが多いと言われている<sup>6)</sup>。本症例のような ASD と HCM を合併した CFC 症候群では痙攣に伴った左室拡張障害の悪化を引き起こすリスクがあるかもしれない。

小児例で ASD 閉鎖によって右室容量負荷が軽減して左室拡張障害が改善したとする報告があり<sup>5)</sup>、左室拡張障害に対する心室間相互依存 (ventricular interdependence) の関与が示唆されている。本症例

においては、iNO 使用によって肺高血圧が改善し、三尖弁逆流減少・右室拡大の緩和に伴って左室圧排が解除されて尿量の回復や LVOT-VTI の増加を得ることができた。HCM でなければ三尖弁逆流が増悪しても ASD の右左短絡が増えて左室の心拍出量は低下しないが、HCM に伴う拡張障害のためにその機序が働きにくかったと推察する。iNO 使用に関しては、痙攣や呼吸器感染によって容易に呼吸循環動態が崩れやすい病態であったため、高肺血流を助長して肺うっ血や右室拡大の増悪、尿量の低下を来してこないか注意しながら使用したが、幸い右室容量負荷の軽減および左室拡張障害の改善に効果的に作用したと考える。

次に HCM の左室拡張障害を伴う病態において施行した開窓付 ASD 閉鎖術に関しては、ASD 完全閉鎖によって LAP 上昇から肺うっ血を来すリスクがあり、ASD 閉鎖試験による術前評価が必要であった。しかし、本症例では ASD が径 15 mm と大きく辺縁が少なく、体格も小さいために 15 mm 以上の大径のバルーンカテーテルや経皮的 ASD 閉鎖デバイスでの試験閉鎖が施行できなかった。本症例の様に体重が小さく、ASD 閉鎖試験など評価が難しい症例においては、ASD 閉鎖術前後や術後経過中の左室拡張能や拡張末期圧、左室容量の変化を心エコーで経時的にフォローすることが治療方針の決定に重要であると考える。成人例では、HCM を合併した ASD に対して経皮的 ASD 閉鎖デバイスによる試験閉鎖を行い、ASD 閉鎖に伴う急激な左室容量負荷によって上昇する肺動脈圧や肺動脈楔入圧を測定して、ASD 閉鎖可能かどうかを判断しており、ASD 閉鎖試験により LAP や LVEDP が上昇する症例に対しては、経皮的開窓付 ASD 閉鎖デバイスの留置、利尿薬やニトログリセリンの投与、血管作動薬の準備を行う<sup>7)</sup>。開窓付 ASD 閉鎖に関しては、現時点では明確な適応基準はなく各施設に委ねられているが、ASD の閉鎖試験により LAP が 4 mmHg 以上上昇する場合や<sup>8)</sup>、LAP が 16 mmHg 以上または前後で 5 mmHg 以上上昇する場合<sup>9)</sup>をその適応とする報告がある。本症例では、体格や欠損孔の大きさから ASD 閉鎖試験が難しかったこと、左室拡張障害が今後増悪する懸念があったことから、リスク回避のための術式として開窓付パッチによる ASD 部分閉鎖術を選択した。また、本症例では術前の心臓カテーテル検査で LVEDVI が小さかったが、境界領域の左室低形成との鑑別として、新生児期、乳児期早期を動脈管開存がない状態で心不全微候なく過ごしていた点、CFC 症候群、HCM という基礎疾患から単心室修復には進みにくいことから、仮に

境界領域の左室低形成であったとしても左室の成長を促して二心室修復を目指す方針を選択した。開窓のサイズとしては、過去に同様な病態の報告はないが、境界領域の左室低形成に対する左室リハビリテーション目的に行った4mm開窓付ASD閉鎖術の報告を参考にした<sup>10)</sup>。また、3–5mm開窓付ePTFEグラフトによるfenestrated Fontan術後において、fenestration狭窄に対するバルーン拡張術が有効であったとする報告もあり<sup>11)</sup>、開窓部の術後バルーン拡張術に備えてePTFEパッチを用いたASD部分閉鎖とした。

本症例では、退院7か月後の術後心臓カテーテル検査において高肺血流は解除されており、開窓下においてLAP上昇を認めなかった。ASD閉鎖後に肺うつ血を来すリスクファクターとして、閉鎖前LAP10mmHg以上<sup>12)</sup>、閉鎖後LVEDP10mmHg以上が報告されている<sup>13)</sup>。本症例の術後ASD閉鎖試験ではLAPとLVEDPともに上昇を認め、ASDの完全閉鎖はリスクがあったと考えられた。術後カテーテル検査は全身麻酔下で施行されており、非鎮静下ではより高いLAPやLVEDPを呈している可能性があり、術後心臓カテーテル検査でのRp上昇の原因は、左心性心疾患による慢性的な肺動脈圧上昇に伴う肺動脈収縮およびリモデリングの関与も考えられた。小児の心臓カテーテル検査は安静・鎮静下に行われることが多く、その状態でのASD閉鎖試験のみでは評価が不十分である。より正確な評価のためにはASD閉鎖中に容量負荷や腹部圧迫などの心負荷を加える介入を行い、さらなるLAPの増加がないかを確認する方法がある<sup>14)</sup>。CFC症候群と診断されHCMに伴う左室拡張障害が今後増悪していく可能性を考えると、今回のASD完全閉鎖はリスクを伴うと考えられた。今後経過を見ていくなかで肺高血圧の進行を認めた場合、高肺血流による影響が否定されれば、左室拡張障害の関与を考えてバルーンによるASD開窓部の拡大が必要となってくる可能性がある。

## 結語

HCMのような左室拡張障害を伴うASDは、乳児期早期に重症化して治療介入を必要とすることがある、拡張障害の増悪の懸念が残るような病態においては、開窓付ASD閉鎖術が安全かつ効果的である。

## 謝辞

病理所見に関するコメントや論文執筆にご協力頂いた当院病理診断科の吉田牧子先生に深謝申し上げます。

## 利益相反

日本小児循環器学会の定める利益相反に関する開示項目はありません。

## 著者の役割

林賢：症例の診断・治療に関与し、論文の構想、データ収集・解釈、論文執筆に関与した。  
長谷川智巳：症例の診断・治療に関与し、論文の構想、データ収集・解釈、論文の執筆指導に関与した。  
堀口祥：症例のデータ収集に関与した。  
田中敏克：症例の診断・治療に関与し、論文の知的内容にかかる批判的校閲に貢献した。

## 付記

本稿の趣旨は第5回日本小児循環器集中治療研究会（2019年9月14日、福岡）において発表した。

## 引用文献

- Maron BJ, Spirito P, Green KJ, et al: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987; **10**: 733–742
- Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, et al: Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981; **64**: 787–896
- Ghimire L, Tawffik O, Schroeder VA: Combined obstructive hypertrophic cardiomyopathy and double outlet right ventricle in an infant with Down syndrome. *Am J Case Rep* 2013; **14**: 453–458
- Tasaka K, Matsubara K, Hori M, et al: Neurogenic pulmonary edema combined with febrile seizures in early childhood-A report of two cases. *IDCases* 2016; **6**: 90–93
- Giardini A, Moore P, Brook M, et al: Effect of transcatheter atrial septal defect closure in children on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2005; **95**: 1255–1257
- Pierpont MEM, Magoulas PL, Adi S, et al: Cardio-facio-cutaneous syndrome: Clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2014; **134**: 1149–1162
- Lim DS, Bergin JD, Ragosta M: Hypertrophic cardiomyopathy complicated by atrial septal defect and pulmonary hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; **71**: 659–664
- Holzer R, Cao QL, Hijazi ZM: Closure of a moderately large atrial septal defect with a self-fabricated fenestrated Amplatzer septal occlude in an 85-year-old patient with reduced diastolic elasticity of the left ventricle. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; **64**: 513–518, discussion, 519–521
- Abdelkarim A, Levi DS, Tran B, et al: Fenestrated transcatheter ASD closure in adults with diastolic dysfunction and/or pulmonary hypertension: Case series and review of the literature. *Congenit Heart Dis* 2016; **11**: 663–671
- Emani SM, McElhinney DB, Tworetzky W, et al: Staged left ventricular recruitment after single-ventricle palliation in patients with borderline left heart hypoplasia.

- J Am Coll Cardiol 2012; **60**: 1966–1974
- 11) Kreutzer J, Lock JE, Jonas RA, et al: Transcatheter fenestration dilation and/or creation in postoperative Fontan patients. Am J Cardiol 1997; **79**: 228–232
  - 12) Ewert P, Berger F, Nagdyman N, et al: Masked left ventricular restriction in elderly patients with atrial septal defects: A contraindication for closure? Catheter Cardiovasc Interv 2001; **52**: 177–189
  - 13) Schubert S, Peters B, Abdul-Khalil H, et al: Left ventricular conditioning in the elderly patient to prevent congestive heart failure after transcatheter closure of atrial septal defect. Catheter Cardiovasc Interv 2005; **64**: 333–337
  - 14) Satoshi M, Hideaki S: Diastolic dysfunction in congenital heart disease: Clinical impact and basic evaluation. Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2016; **32**: 277–290