



[原著]

単純先天性心疾患に肺動脈性肺高血圧症の合併例に対する肺移植と心内修復術後の右室リバーズリモデリング

伊藤記彦^{1,2)}、西條芳文¹⁾、船水康陽³⁾、三木俊³⁾、
建部俊介⁴⁾、後岡広太郎⁴⁾、岡田克典⁵⁾

1) 東北大学大学院医工学研究科

2) 国際医療福祉大学成田保健医療学部医学検査学科

3) 東北大学病院生理検査センター

4) 東北大学病院循環器内科

5) 東北大学病院呼吸器外科

要旨

単純先天性心疾患に肺動脈性肺高血圧症/特発性肺動脈性肺高血圧症の合併例は、内科的治療の継続が困難になった場合、最終選択肢として肺移植と心内修復術が実施される。本研究は肺移植と心内修復術によって右室リモデリングが「完全に正常へ回復するのか」「部分的な改善にとどまるのか」「術前よりも更にリモデリングするのか」について分析することを目的とした。対象は2012年から2015年までに単純先天性心疾患と肺動脈性肺高血圧症/特発性肺動脈性肺高血圧症の合併例に対して肺移植と心内修復術を施行した心房中隔欠損症3例と心室中隔欠損症3例の合計6例。方法は診療録の心エコー検査データから、術前、術後1週間、1ヶ月、6ヶ月、12ヶ月の右室形態と右心機能障害の改善回復について分析した。肺移植と心内修復術によって高度肺高血圧症が解除されたことで、推定右室収縮期圧 Median (IQR): 22.3mmHg (19.3–27.2mmHg), 右室中部径 31mm (29.9–33.5mm), 右室面積変化率 44.5% (40.8–49%) は改善し正常範囲に回復した。しかし、右室壁厚は肥厚 9.3mm (8.3–9.9mm) が改善回復しなかったため、右室リバーズリモデリングは部分的な改善にとどまった。

キーワード: 単純先天性心疾患 (SCHD), 成人先天性心疾患 (ACHD), 肺移植と心内修復術 (CCLT), 肺動脈性肺高血圧症 (PAH), 特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH), Eisenmenger Syndrome (ES)

緒言

1982年 Hachma らがラットに作った心筋梗塞の梗塞部が壁菲薄化と左室拡大に対して「リモデリング」という言葉が使われた(1)。その後、Braunwald らによって定義づけがなされ、心筋症など他の疾患にも

応用されるようになった(2)。一方、治療によって心不全の原因が取り除かれたことで、心臓の構造、心筋細胞の変形、様々な生化学的や分子的な変化が改善したり進行を抑えたりすることを「リバーズリモデリング」と定義された(3)。しかし、「リバ

伊藤 記彦

国際医療福祉大学成田保健医療学部医学検査学科
〒286-8686 千葉県成田市公津の杜 4-3
e-mail: norihiko-ito3@iuhw.ac.jp

2023年11月12日受付
2024年8月8日受理

「スリモデリング」の明確な規定はない。単純先天性心疾患 (Simple Congenital Heart Disease : SCHD) に肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Pulmonary Hypertension : PAH) / 特発性肺動脈性肺高血圧症 (Idiopathic Pulmonary Arterial Pulmonary Hypertension : IPAH) が合併すると心内修復術は禁忌だった。近年、PAH 治療薬の開発によって、PAH コントロール効果を利用してシャント閉鎖を施行する Treat and Repair も行われている(4-7)。内科的治療によるコントロールが困難になった場合には、最終的な選択肢として心肺同時移植 (heart-lung transplantation : HLT) もしくは肺移植と心内修復術 (combined repair of the underlying congenital heart lesion and lung transplantation : CCLT) が施行される。本邦では慢性的なドナー不足のため CCLT が選択される。CCLT の成績は良好であると報告(8)されているが、CCLT 後の右室リバースリモデリングや左室機能についての実態は十分に解明されていない。欧米の施設では SCHD に Eisenmenger Syndrome (ES) と PAH 合併の CCLT 施行は、16 年間で 35 例の報告がある(9)。本邦では、PAH / IPAH における肺移植後の報告(10)のみで、SCHD に ES や PAH / IPAH の併発に CCLT を施行した報告は極めて稀である。東北大学病院では、2020 年 12 月までに 136 例の肺移植 (脳死肺移植 122 例、生体両肺移植 14 例) を実施した。そのうち ES や PAH を伴った成人先天性心疾患 (Adult Congenital Heart Disease : ACHD) に対する CCLT も含まれており、心房中隔欠損症 (ASD)、心室中隔欠損症 (VSD)、完全大血管転位、右室二腔症などの症例が含まれる。これらの症例は、既に幼少期の時点で ES に進行した症例や、心内修復術後に PAH / IPAH を併発した症例が含まれており、幼少期から成人に達するまで内科的治療によるコントロールを継続していたにもかかわらず、長期間に及ぶ肺血管抵抗上昇と高度肺高血圧症で著名な右室サイズ拡大/右心機能障害を示していた。CCLT によって術直後に

推定右室圧 (RVSP) が改善したが、右室サイズ縮小の程度や右室壁厚減少の程度が症例によって異なることを経験した。そこで CCLT 後の右室形態/右心機能が経過によってどのように改善するのか、術後 12 ヶ月間の右室リバースリモデリングについて分析してみた。

目的

CCLT により高度肺高血圧症が解除されたことで、右室径、右室壁厚、推定右室収縮期圧、右室面積変化率、左室径、左室駆出率が術後 12 ヶ月の期間で「完全に正常に回復するのか」「部分的な改善にとどまるのか」「さらにリモデリングするのか」について分析すること。

対象

東北大学病院にて 2012 年から 2015 年までに SCHD に PAH / IPAH 併発例に対して CCLT を施行した ASD3 例と VSD3 例の合計 6 例。患者の疾患名、肺高血圧症臨床分類 (ニース分類)、既往歴、肺移植術式など表 1 に示した。術前の心エコー検査データを表 2 に示した。ASD3 例のうち症例 A は BMPRII の遺伝子変異による遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (Heritable Pulmonary Arterial Hypertension : HPAH) 合併で、症例 B, C は PAH 合併だった。3 名とも在宅酸素療法 (Home Oxygen Therapy : HOT) 導入となり、内科的治療が困難なため CCLT を施行した。VSD 例 3 例のうち症例 D, E は PAH 合併、症例 F は 6 歳で VSD 閉鎖術を施行し 22 歳で IPAH と診断された。3 名とも内科的治療が困難となり CCLT を施行した。

方法

心エコー検査データは診療録に記載されたデータを採用した。診療録に記載がない場合、画像ファイリングデータから再計測し、再計測できないデータについてはデータ無しとした。心エコー検査項目は下大静脈径 (IVC)、推定右房圧 (RAP)、推定右室収縮期圧 (RVSP)、右室壁厚 (RVWT)、右室中部径 (RVMD)、右室面積変化率

表1 SCHD患者の特徴

NA: not available

患者番号	診断	肺高血圧症臨床分類(ニース分類)	CHD-PAH臨床分類	NYHA-WHO-FC	性	肺移植年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	BSA(m ²)	PVR(dynes sec cm ⁻⁵)	既往歴	投薬	手術術式	特記事項
A	ASD	1.2.1	2.1.1	IV・IV	M	30	168	50.2	1.55	1126	13歳時にかげ症状で受診しASD(II型)の逆シャント,欠損孔15mm,PHでESと診断された.遺伝子検査でBMPR-IIによるHPAHと診断, HOT導入.	ボセンタン,水和物,シルデナフィル,ルケン酸塩	ASDパッチ閉鎖+TAP+脳死両側肺移植	手術後3ヶ月でVT出現しICD埋め込み
B	ASD	1.4.4	2.2	IV・IV	F	41	163	42.5	1.42	1234	7歳時に心雑音指摘でASDと診断されたが放置,34歳時にASD(II)欠損孔34mmとPHでESと診断, HOT導入.	シルデナフィル,ルケン酸塩,トルバプタン	ASDパッチ閉鎖+TAP+脳死両側肺移植	手術後に肺水腫,気道狭窄,両肺移植拒絶反応
C	ASD	1.4.4	2.2	IV・IV	F	29	163	48	1.49	1427	21歳時に息切れ自覚し,23歳時にASD(II)欠損孔27mmとPHでESと診断, HOT導入.	ボセンタン,水和物,ジノプロストン	ASDパッチ閉鎖+TAP+脳死両側肺移植	NA
D	VSD	1.4.4	2.2	IV・IV	M	27	169	41.3	1.43	1579	0歳時にVSDと診断,9歳時にVSD-PHでESと診断された.CCLT目的で紹介受診	NA	VSD閉鎖+脳死両側肺移植	NA
E	VSD	1.4.4	2.2	III・IV	M	45	165.5	72.8	1.80	2697	13歳時にVSDと診断,ESと診断されCCLT目的で紹介受診	NA	VSD閉鎖+脳死両側肺移植	NA
F	VSD	1.1/1.44	1	IV・IV	M	33	162	42	1.38	601	6歳時にVSD閉鎖術施行.22歳時に息切れを自覚し受診したところHPAHと診断.	エボプロステノールナトリウム	6歳時にVSDパッチ閉鎖,33歳時に脳死両側肺移植+TAP	肺移植後に脳梗塞発症

BSA : Body Surface Area (体表面積), PVR : Pulmonary Vascular Resistance (肺血管抵抗), SCHD : Simple Congenital Heart Disease (単純先天性心疾患), HPAH : Heritable Pulmonary Arterial Hypertension (遺伝性肺動脈性肺高血圧症), HOT : Home Oxygen Therapy (在宅酸素療法), VT : Ventricular Tachycardia (心室頻拍), ICD : Implantable Cardioverter Defibrillator (植込み型除細動器), TAP : Tricuspid Annuloplasty (三尖弁輪縫縮術), CCLT : Combined repair of the underlying Congenital heart lesion and Lung Transplantation (肺移植と心内修復術)
 CHD-PAH 分類は、肺高血圧治療ガイドライン「成人 CHD-PH の臨床分類と治療に関する推奨とエビデンスレベル」より引用表

(RVFAC), 左室拡張末期径 (LVDd), 左室駆出率 (LVEF) について術前と術後を比較した. 術後は 7 日±3 日を 1 週間後, 30 日±10 日を 1 ヶ月後, 180 日±30 日を 6 ヶ月後, 365±30 日を 12 ヶ月後と定め比較した. 心エコー検査の経時的変化について変化率 $\{(\text{ある計測値} - \text{術前計測値}) \div \text{術前計測値} \times 100\}$ の計算式を用いた. 右室リバーズリモデリングについて, 術後データは ASE ガイドラインの正常範囲内まで増加/減少し改善回復した項目を「正常化」, 増加/減少し正常範囲内に近づいた項目を「改善傾向」, 術前より更に改善せずにリモデリングした項目を「リモデリング」と定めて計測項目ごとに検討した. 統計分析は症例数が 6 例と少ないため, 中央値と四分位範囲: Median 8mm (IQR: 5-13mm) で表し比較した. 術前と術後 12 ヶ月のデータについて Paired Student's t-test を用いて有意水準を $p < 0.05$ とした.

結果

1. CCLT 前の心エコー図検査データ
 CCLT 前の心エコー検査データを表 2 に示しました. RVSP は 84.8mmHg (68.8-92.9mmHg) で高値だった. RVWT は 9.1mm (6.8-10.5mm) と肥厚していた. RVMD は 54.4mm (43-65.3 mm) で拡大していた. RVFAC は 17% (15-19.6%) で低下していた. IVC は 22mm (15-25mm) で軽度拡大していた. LVDd は 40.5mm (33.3-41.1mm) で軽度縮小していた. LVEF は 56.1% (49.0-65.3%) と正常下限を示した.
2. CCLT 前後の経時的変化について
 CCLT 前後の経時的変化を Median (IQR) と変化率の比較を表 3 に示しました. 術前と術後 12 ヶ月の比較したグラフを図 1-1, 1-2 に示した. RVSP は術後 1 週間で有意に減少 (-63%)

表2 CCLT前の心エコー検査データ

NA: not available

CASE	ASD			VSD			Median(IQR)
	A	B	C	D	E	F	
TRPG(mmHg)	62	77	62	106	86	110	80.4(65.8-85.5)
IVC(mm)	22	25	15	7	22	25	22(15-25)
RAP(mmHg)	15	15	8	8	8	15	3.0(3.0-8.0)
RVSP(mmHg)	77	92	70	114	94	125	84.8(68.8-92.9)
RVWT(mm)	6	5	9	11	13	11	9.1(6.8-10.5)
RVMD (mm)	87	68	40	29	30	57	54.4(43.0-65.3)
RVFAC(%)	14	15	17	28	NA	24	17(15-19.6)
IVSd(mm)	8	8	6	7	10	8	8.0(7.9-8.0)
PWd(mm)	8	8	7	8	10	8	8.0(8.0-8.1)
LVDd(mm)	60	29	31	46	40	41	40.5(33.3-41.1)
LVEF(%)	45	76	55	52	68	47	56.1(49.0-65.3)
左室拡張機能障害グレード	NA	0	Ⅲ	0	0	0	

TRPG：三尖弁逆流圧較差，IVC：下大静脈径，RAP：右房圧，RVSP：推定右室収縮期圧，RVWT：右室壁厚，RVMD：右室中部径，RVFAC：右室面積変化率，IVSd：拡張末期心室中隔壁厚，PWd：拡張末期左室後壁厚，LVDd：左室拡張末期径，LVEF：左室駆出率，Median (IQR)：中央値（四分位範囲）

表3 CCLT前後の経時的変化の比較

	術前 Median(IQR)	1週間後の Median(IQR) 変化率	1ヶ月後の Median(IQR) 変化率	6ヶ月後の Median(IQR) 変化率	12ヶ月後の Median(IQR) 変化率
RVSP (mmHg)	85.41(74.0-93.2)	31(17.8-35.4) -63%(n=5)	23(20-24) -73%(n=4)	28(24-29.5) -71%(n=5)	22.3(19.3-27.2) -76%
RVWT (mm)	9.1(6.8-10.5)	10(9-10) 10%(n=5)	9.1(8.8-9.4) 0%(n=4)	9.4(8.3-10) 3%	9.3(8.3-9.9) 2%
RVMD (mm)	54.4(43.0-65.3)	30.1(27.5-35.4) -45%(n=5)	31.3(27.1-36) -42%(n=4)	32(30.6-33.8) -43%	31(29.9-33.5) -43%
RVFAC(%)	17(15-19.6) (n=5)	28(17.8-40.3) 65%(n=4)	39.1(31.5-44.2) 130%(n=4)	42(40.5-47.3) 147%	44.5(40.8-49) 161%
IVC (mm)	22(15-25)	12(9-14.5) -14%(n=3)	10.5(9-14.5) -45%(n=4)	11(8-12) -50%	11.5(10.8-13.3) -48%(N=4)
LVDd (mm)	40.5(33.3-41.1)	42.3(36.8-46.7) 4%	42.9(40.8-46.3) 6%(n=4)	42.2(38.8-44.6) 4%	46(44.5-46.8) 14%
LVEF(%)	56.1(49.0-65.3)	56.7(39.3-64.8) 1%	62.1(53.9-68.5) 11%(n=4)	61.4(57-64.5) 9%	63(59.8-67.8) 12%

数値は Median (IQR)：中央値（四分位範囲）と変化率 $\{(\text{ある計測値} - \text{術前計測値}) \div \text{術前計測値} \times 100\}$ です。略語は表2の通り。

($p < 0.05$) し「正常化」した。RVWT は1週間後に(10%)増加し，1ヶ月後から12ヶ月後にかけて(2%)増加で改善せず「モデリング」した。RVMDは1週間後より12ヶ月後にかけて縮小(-45%)し「正常化」した。RVFACは12ヶ月後にかけて有意に増加(161%) ($p < 0.05$) し「正常化」した。IVCは1週間後より12

ヶ月後にかけて縮小(-50%)し「正常化」した。LVDdは1週間後に(4%)増加し12ヶ月後には(14%)増加し「正常化」した。LVEFは1週間後(1%)増加し12ヶ月後には(12%)増加し「正常化」した。
3. 各症例の右室リバーズリモデリング症例A~Fの右室リバーズリモデリングに

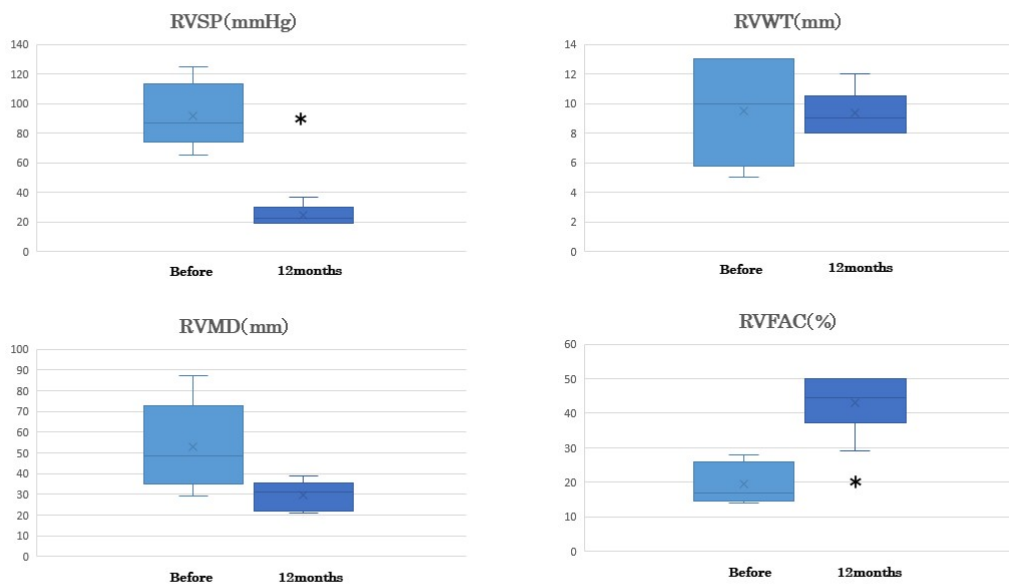


図 1-1 CCLT術前と術後12ヶ月後の比較
RVSP, RVWT, RVMD, RVFAC の CCLT 術前と術後 12 ヶ月の変化を示す。
* : $p < 0.05$

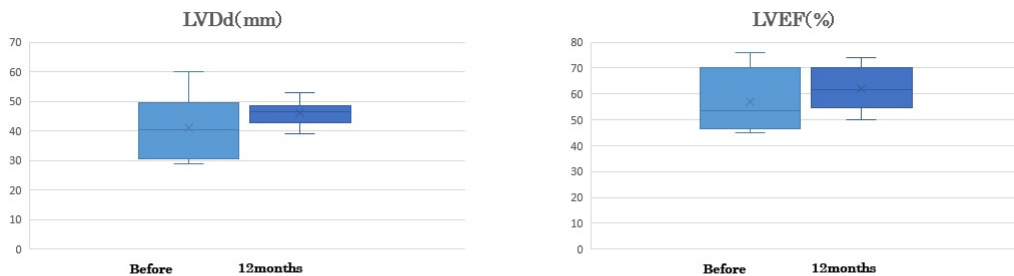


図 1-2 CCLT術前と術後12ヶ月後の比較
LVDd, LVEF の CCLT 術前と術後 12 ヶ月の変化を示す。

ついて術前との変化率, 改善状況, 正常化について表 4 に示しました. 術前後の経時的変化について図 2-1・2-2 に示しました. RVSP は全ての症例で減少 (-60%~ -85%) し「正常化」した. RVWT は症例 A, B が術前よりも壁厚増加 (33%, 80%) で更に「リモデリング」した. 症例 C, D, E, F は壁厚減少 (-8%~ -23%) し「改善傾向」を示したが肥厚したままだった. RVMD は症例 E のみ術前より拡大 (5%) し改善せず更に「リモデリング」した. RVFAC は症例 A のみ増加 (107%) し正常範囲へ

「改善傾向」を示した. LVDd は症例 F のみ術前より縮小 (-5%) し改善せず更に「リモデリング」した. LVEF は症例 A のみ増加 (11%) し正常範囲へ「改善傾向」を示した.

4. CCTL 前後 (12 ヶ月) の ASD と VSD の比較

CCTL 前後 (12 ヶ月) の ASD と VSD の平均値と変化率について表 5 に示した. 術前後の経時的変化について図 3-1, 3-2 に示しました. ASD (症例 B) と VSD (症例 D) の術前と術後 3 ヶ月の心エコー検査

表4 症例ごとの右室リバーズリモデリング状況

	A	B	C	D	E	F
RVSP	減少(-73%) 改善 正常化	減少(-68%) 改善 正常化	減少(-74%) 改善 正常化	減少(-79%) 改善 正常化	減少(-60%) 改善 正常化	減少(-85%) 改善 正常化
RVWT	増加(33%) リモデリング 右室肥大	増加(80%) リモデリング 右室肥大	減少(-11%) 改善傾向 右室肥大	減少(-11%) 改善傾向 右室肥大	減少(-8%) 改善傾向 右室肥大	減少(-23%) 改善傾向 右室肥大
RVMD	縮小(-66%) 改善 正常化	縮小(-53%) 改善 正常化	縮小(-45%) 改善 正常化	縮小(-28%) 改善 正常化	拡大(5%) リモデリング 右室拡大	縮小(-40%) 改善 正常化
RVFAC	増加(107%) 改善傾向 低値	増加(233%) 改善 正常化	増加(194%) 改善 正常化	増加(54%) 改善 正常化	NA	増加(67%) 改善 正常化
IVC	縮小(-36%) 改善 正常化	縮小(-52%) 改善 正常化	縮小(-47%) 改善 正常化	縮小(43%) 改善 正常化	縮小(-23%) 改善 正常化	縮小(-56%) 改善 正常化
LVDd	縮小(-12%) 改善 正常化	拡大(62%) 改善 正常化	拡大(42%) 改善 正常化	変化なし 正常範囲	拡大(15%) 改善 正常化	縮小(-5%) リモデリング 左室縮小
LVEF	増加(11%) 改善傾向 低値	変化なし 正常範囲	増加(25%) 改善 正常化	増加(8%) 改善 正常化	低下(-13%) 正常範囲	増加(36%) 改善 正常化

症例 A~F の術前と術後 12 ヶ月の右室リバーズリモデリング状況をまとめた表。術前後の変化率，術後に改善し正常化している項目を黒字で「改善正常化」，術後に改善傾向があった項目を青字で「改善傾向」，術前より更にリモデリングした項目を赤字で「右室肥大/右室拡大/左室縮小」と表示した。

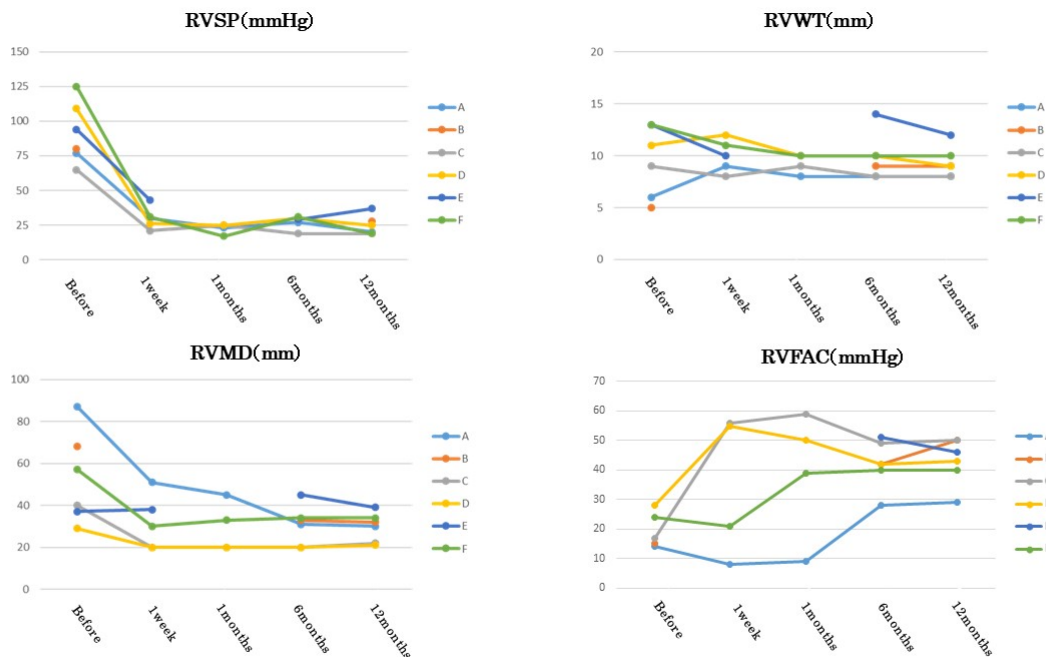


図 2-1 各症例の経時的変化

症例 A~F の RVSP, RVWT, RVMD, RVFAC の経時的変化を示す。

Before : 術前, 1week : 1 週間後, 1months : 1 ヶ月後, 6months : 6 ヶ月後, 12months : 12 ヶ月後

画像と胸部 X 線画像を示しました (図 4, 5). RVSP は術前 ASD (74mmHg) VSD (109.3mmHg) と著名な高値でしたが, 術後 1 週間より両者ともに「正常化」した. RVWT は ASD (6.7mm)

VSD (12.3mm) でしたが, 術後 ASD (8.3mm) (23%) 増加したのに対して VSD (10.6mm) (-16%) 減少し両者ともに改善しなかった. RVMD は術前 ASD (65mm) VSD (41mm) でした

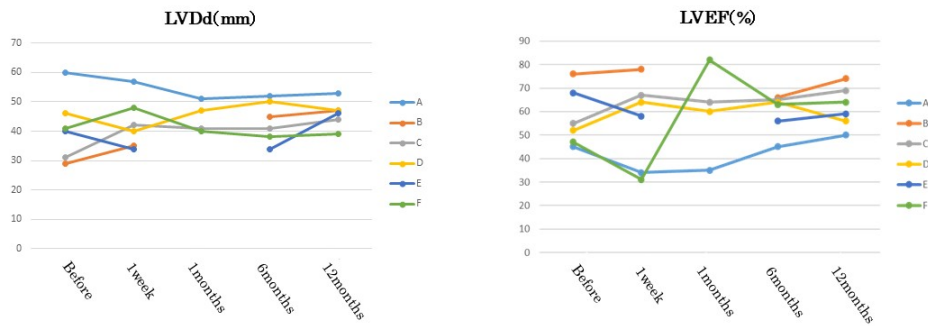


図 2-2 各症例の経時的変化

症例 A~F の LVDd, LVEF の経時的変化を示す。
 Before : 術前, 1week : 1 週間後, 1months : 1 ヶ月後, 6months : 6 ヶ月後, 12months : 12 ヶ月後

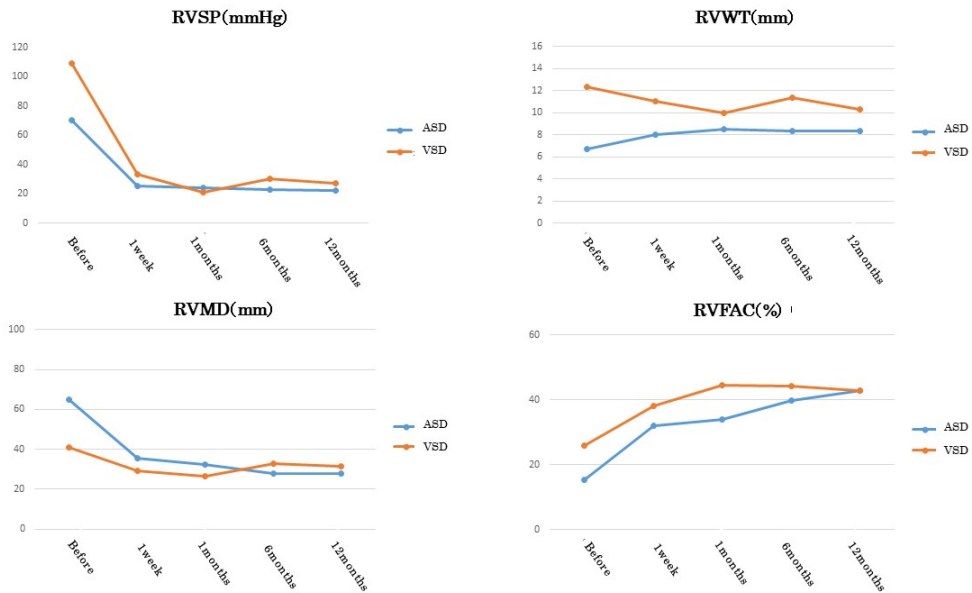


図3-1 ASDとVSDの経時的変化

ASD と VSD の RVSP, RVWT, RVMD, RVFAC の経時的変化を示す。
 Before : 術前, 1week : 1 週間後, 1months : 1 ヶ月後, 6months : 6 ヶ月後, 12months : 12 ヶ月後

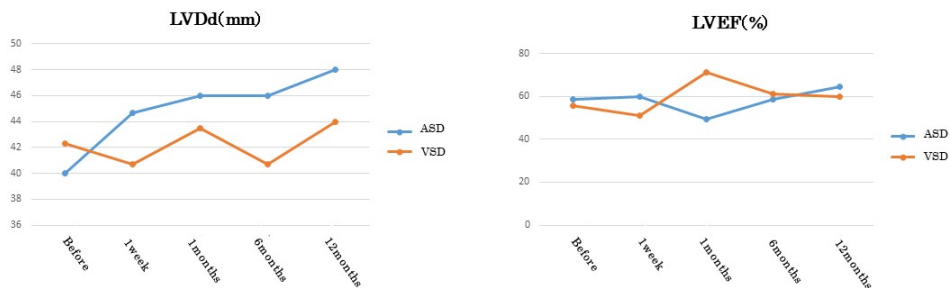
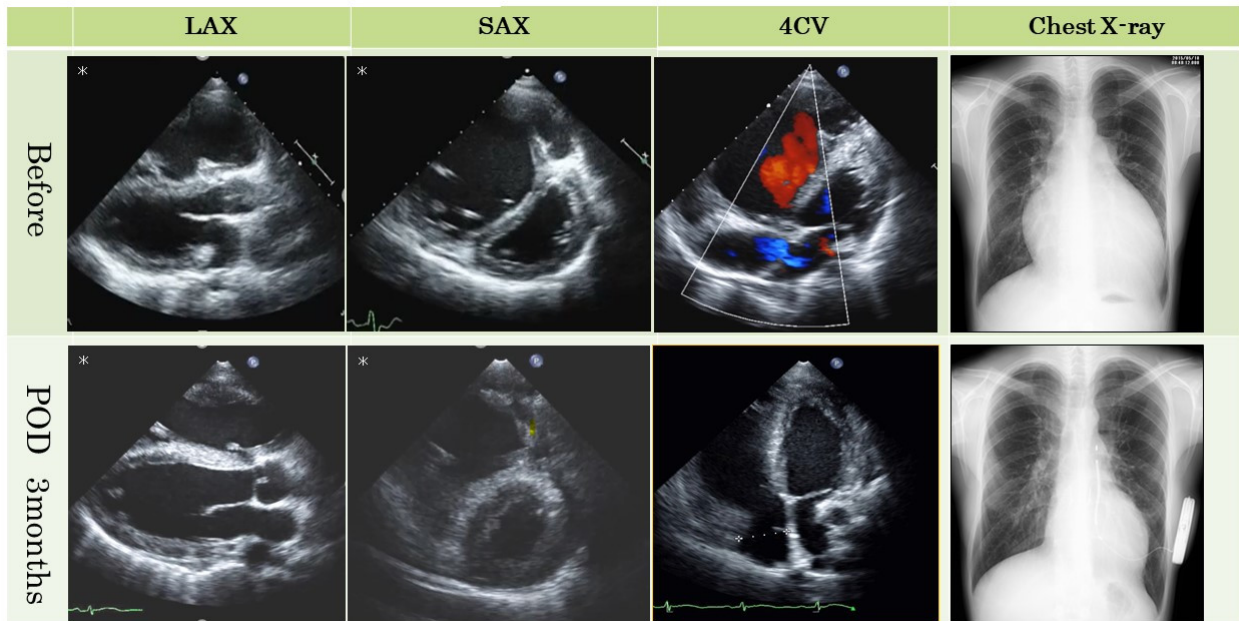


図3-2 ASDとVSDの経時的変化

ASD と VSD の LVDd, LVEF の経時的変化を示す。
 Before : 術前, 1week : 1 週間後, 1months : 1 ヶ月後, 6months : 6 ヶ月後, 12months : 12 ヶ月後



* 印: 原画のコントラストが低いため調整した画像

図4 Case ASD : Before vs POD 3months

(上段) 手術前の心エコー像と胸部 X 線画像. 心エコー画像では, 右室拡大と心室中隔圧迫による左室扁平化および ASD (右-左) 短絡血流を認める. 胸部 X 線画像では, 心胸郭比の拡大を認める. (下段) 手術後 3 ヶ月後の心エコー像と胸部 X 線画像. 心エコー画像では, 右室の縮小改善と左室扁平化の改善を認める. 胸部 X 線画像では, 心胸郭比の縮小改善を認める.

LAX: 傍胸骨左室長軸断面, SAX: 傍胸骨左室短軸像, 4CV: 心尖部 4 腔像, Chest X ray: 胸部 X 線
* 印: 原画のコントラストが低いため画像調整した.

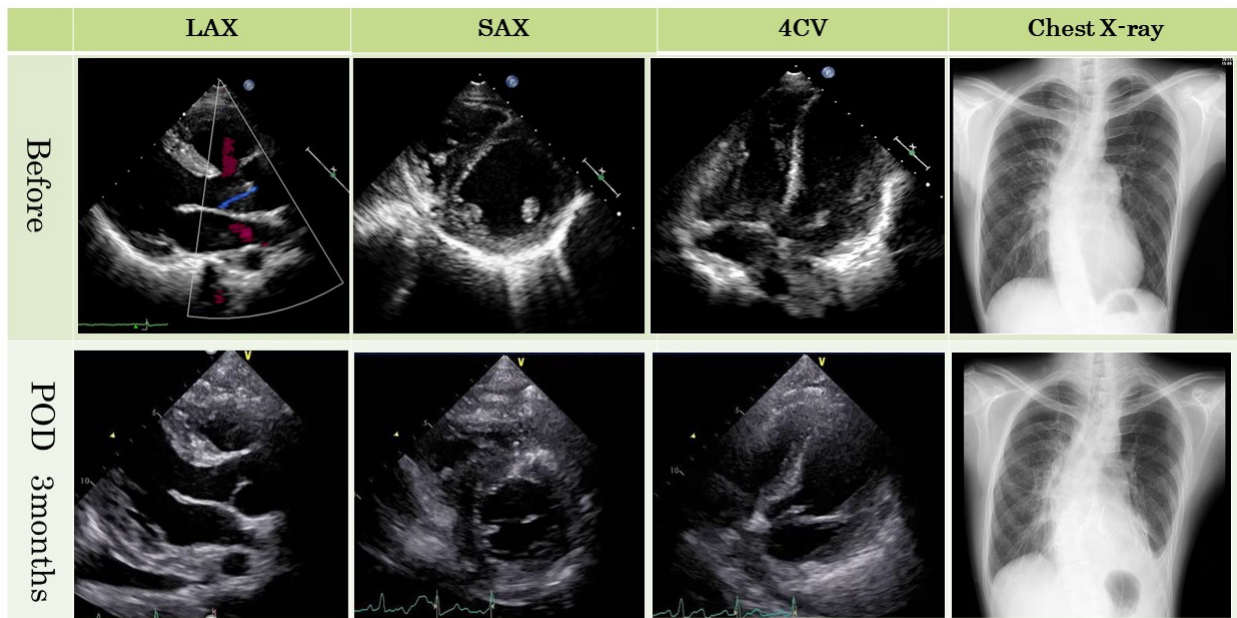


図5 Case VSD : Before vs POD 3months

(上段) 手術前の心エコー像と胸部 X 線画像. 心エコー画像では, 右室拡大と VSD (左-右) 短絡血流を認める. 胸部 X 線画像では, 第 II 弓の突出を認める. (下段) 手術後 3 ヶ月後の心エコー像と胸部 X 線画像. 心エコー画像では, 右室の縮小改善を認める. 胸部 X 線画像では, 第 II 弓の突出の改善を認める.

LAX: 傍胸骨長軸断面, SAX: 傍胸骨左室短軸像, 4CV: 傍胸骨 4 腔像, Chest X ray: 胸部 X 線画像

が、術後 ASD (28mm) (-57%) VSD (31.7mm) (-24%) 減少し「正常化」した。RVFAC (%) は術前 ASD (15.3) VSD (26%) でしたが、術後 ASD (43) (180%) VSD (43) (65%) 増加し「正常化」した。LVDd は術前 ASD (40mm) VSD (42.3mm) でしたが、術後 ASD (48mm) (20%) VSD (43mm) (4%) 増加し「正常化」した。

考察

1. 心臓リモデリングは治療で制御できるのか

心臓リモデリング (再構築) は、心不全など収縮不全や拡張不全が進行すると、心筋細胞の肥大や間質の線維化を伴い、ミクロからマクロまで変性する。さらに心筋障害やエネルギー代謝異常および神経体液性因子の影響も伴って、心形態 (心拡大, 心肥大) と心機能障害などが生じる。心臓リモデリングは治療によって原因が取り除かれると心形態/心機能障害は改善しリバースリモデリングが生じる例もある。心臓リモデリング時に生じた心形態/心機能障害は「完全に正常に回復するリバースリモデリング」と「部分的な改善にとどまるリバースリモデリング」がある。さらに心不全後に心形態と心機能障害が改善した HFrecEF (Heart Failure with recovered ejection fraction) という病態がある。HFrecEF の予後は HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) に比べると良いとされるが、HFrecEF の約 4 割は再び LVEF の低下をきたす。見かけの LVEF は改善していても病的/回復状態のため変化に弱く予備力が低下しているためである(11-13)。左室補助人工心臓 (Left Ventricular Assist Device : LVAD) で左室がリバースリモデリングしても、LVAD 離脱後に再度リモデリングをきたすことがあり、血行動態の一次的な負荷軽減だけではリモデリングを制御できないことを表している(14)。本研究の 6 症例は CCLT によって「部分的な改善にとどまる右室リバースリモデリング」だった。

2. RVWT 肥厚と心筋線維化について

心筋組織の線維化変性には、心筋梗塞や心筋炎のように細胞が脱落した部分が癒痕形成する「置換性線維化」と、高血圧や弁膜症など慢性的な負荷によって線維芽細胞の活性化、心筋収縮蛋白の増加、コラーゲン線維が増生し心筋肥大する「反応性線維化」がある(15,16)。肺動脈絞扼術モデルラットの研究で、肺動脈絞扼術を解除させると右室肥大は改善したが心筋線維化は改善せず不可逆的であると報告されている(17)。PAH の右室心筋線維化は発症から時間経過とともに進行すると報告されている(18)。これらの報告より、本研究症例 A~F の右室心筋は「反応性線維化」で心筋肥大しており、高度 PH に曝された年月が長期に及ぶほど線維化変性が進んでいたと考えられた。

3. ASD と VSD の特徴 (表 5, 図 3-1, 3-2)

ASD の特徴として、RVWT は術前 (6.7mm) と軽度肥厚だったが術後 (8.3mm) (23%) へ壁厚が増した。RVMD は術前 (65mm) と著名な拡大を示したが、術後 (28mm) (-53%) と大幅に縮小改善した。RVFAC (%) は術前 (15.3) と著名な低値だったが術後 (43) (180%) と大幅に増加改善し正常化した。一方、VSD の特徴は、RVSP が術前 (109.3mmHg) と著名な高値だったが術直後より減少改善し正常化した。RVMT は術前 (12.3mm) と高度肥厚しており、術後 (10.6mm) (-16%) とわずかに減少するのみだった。LVDd は術前 (42.3mm) が術後 (43mm) (4%) とわずかに増加改善を示すのみだった。

ASD の右室は容量負荷によって心内膜の線維性肥厚、心筋細胞肥大、心筋配列の乱れ、間質線維化を認め、VSD の右室は PH による圧負荷によって心筋細胞肥大を認めると報告されている(19)。MRI による心筋線維化の定量的評価では、ES 患者のうち Pre-TV shunt 疾患は Post-TV shunt 疾患より線維化変性が進んでいると報告されている(20,21)。

4. CCLT 後に右室肥大が改善しなかった

表5 ASDとVSDのCCTL前後12ヶ月の平均値と変化率

	ASDの平均値(変化率)		VSDの平均値(変化率)	
	Before	12Months	Before	12Months
RVSP(mmHg)	74	22 (-68%)	109.3	27 (-75%)
RVWT(mm)	6.7	8.3 (23%)	12.3	10.6 (-16%)
RVMD(mm)	65	28 (-57%)	41	31.7 (-24%)
RVFAC(%)	15.3	43 (180%)	26(N=2)	43 (65%)
LVDd(mm)	40	48 (20%)	42.3	43 (4%)
LVEF(%)	58.6	64 (10%)	55.6	59 (7%)

ことについて

重症 PH 患者への肺移植後の RVWT については、術後早期に有意に減少した報告と術後中長期遠隔期になってから有意に減少したと報告(10, 22-30)されている。しかし、これらの報告には RVWT が肥厚 (> 5mm) を示していた症例が多く含まれていた。本研究症例 C, D, E, F の RVWT も壁厚は減少し改善傾向を示したが、正常値 (< 5mm) まで改善減少せず肥厚を示したままだった (表 4)。その理由として心筋細胞肥大と線維化によって壁厚の後退が留まっていると考えられた。一方、症例 A, B のように術前よりも更に壁厚が増加した「リモデリング」現象は、本研究症例のなかで特異的な所見であった。右室のサイズと収縮能が改善したにもかかわらず、逆に壁厚増加した理由については線維化変性の影響が考えられるが MRI や心筋生検などの検証が望まれる。

5. BMPR2 症例について

症例 A は ASD と BMPR2 遺伝子変異による PAH 合併例である。他の症例と比較し術前の両心室サイズ RVMD (87mm) LVDd (60mm) が大きく、収縮能は RVFAC (14%) LVEF (45%) と低値だった (表 2)。術後は RVMT が更に壁厚が増加し、RVFAC と LVEF は「改善傾向」

を示し、他の症例よりも正常化しない項目が多かった (表 4)。また、術後 3 ヶ月目に心室頻拍 (Ventricular Tachycardia : VT) を繰り返したため ICD 装着となった (表 1)。右室リバースリモデリングと VT の因果関係は不明だが、術前のリモデリング (心形態/心機能障害) の重症度や心筋線維化変性の割合が、術後のリバースリモデリングや病態回復過程に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

6. 本研究 6 症例の CHD-PAH の臨床分類について

CHD-PAH の臨床分類について表 7(31) に示す。症例 A は小さな欠損孔 (ASD Φ < 20mm) と BMPR2 による PAH 合併した病態のため[2.1.1]に分類、症例 B, C, D, E は大きな欠損孔 (ASD ϕ > 20mm, VSD Φ > 10mm) を有した両方向性の短絡と PVR が著名に上昇した病態のため[2.2]に分類、症例 F は VSD 閉鎖後の長期経過後に発症した PAH のため[1]に分類した。

限界

本研究は 2D エコーのみの分析だったため、右室自由壁のストレイン解析、3D エコーによる右室容積評価、MRI による心筋性状や壁厚評価、心筋生検による細胞組

表6 CHD-PAHの臨床分類

CHD-PAHの臨床分類		
1. シャント修復後残存PAH症例(2心室修復後) 術直後から残存・悪化したPAH・術後長期経過後に顕在化(発症)したPAH		
2. シャント未修復	2.1 非アイゼンメンジャーPAH	2.1.1小さな(restrictive)シャントを合併したPAH/IPAH 小さな欠損孔(VSD<Φ10mm, ASD<Φ20mm)を有し, 臨床像はIPAHに類似した病態.
		2.1.2大きな(non-restrictive)シャント起因のPAH 大きな欠損孔を有し, 肺血管抵抗は軽度から中等度上昇するものの, 左右短絡が維持されている病態で安静時にチアノーゼを認めない.
	2.2 アイゼンメンジャー症候群 大きな欠損孔を有する左右短絡の結果, 肺血管抵抗が著名に上昇し, 右左または双方向性短絡となりチアノーゼを伴う病態.	

肺高血圧症治療ガイドライン(2017改訂版)より引用改変

表7 本邦の施設別肺移植施設行例数

	脳死	生体	心肺	計
東北大学	131	15	0	146
獨協医科大学	19	3	0	22
千葉大学	9	2	0	11
東京大学	82	21	0	103
藤田医科大学	0	0	0	0
京都大学	175	113	0	288
大阪大学	66	113	3	182
岡山大学	115	94	0	209
福岡大学	47	6	0	53
長崎大学	14	5	0	19
計	658	270	3	N=931

本邦の肺移植症例登録報告2022³¹⁾より引用改変

脳死：脳死ドナー肺移植，生体：生体ドナー肺移植（片肺・部分移植含む），心肺：心臓と肺の同時移植

織学的な分析を行っていない。本邦の肺移植認定10施設のなかで当院が比較的多くの症例を経験している（表6）(32)が、SCHDにPAH/IPAHの合併例が6例と少ないため多施設共同で症例数を重ねた研究を行うことが望まれる。

結語

SCHDとPAH/IPAH合併例はCCLTによって、RVMDとRVSPおよびRVFACは正常範囲内に改善し正常化した。しかし、RVWTは正常範囲に回復しなかった。

SCHDとPAH/IPAH合併例に対するCCLTは部分的な改善にとどまった右室リバーズリモデリングだった。

付記

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理審査を承認されている。（東北大学大学院医学系研究科倫理審査承認番号：2022-1-133）

利益相反

本研究において開示すべき利益相反(COI)はない。

文献

- 1) Hochman JS, Bulkley BH: Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation* 1982; 65: 1446-50.
- 2) 坂田泰史：心臓リバースリモデリングの臨床的意義. 循環制御, 2019 ; 第 39 卷, 第 1 号, 2-3.
- 3) Koitabashi N, Kass DA: Reverse remodeling in heart failure- mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2011; 9: 147-57.
- 4) 八尾厚史, et al.; 心房中隔欠損シャント性肺動脈性肺高血圧に対する Treat and Repair の適応：日本成人先天性心疾患学会雑誌. 第 8 巻. 第 2 号：2019 ; 12~24.
- 5) Kijima Y, et al. ; Treat and Repair strategy in patients with atrial septal defect and significant pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2016; 80: 227-34.
- 6) Tamura Y, Kumamaru H, et al.; Japan PH Registry (JAPHR) Network. Effectiveness and outcome of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2017; 82: 275-82.
- 7) Ogawa A, et al.; Ejiri K, Matsubara H. Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sci.* 2014; 118: 414-9.
- 8) 野本亀久雄. 第 II 章. 肺移植. 臓器提供・移植データブック 2017, P247-327.
- 9) Salman J, Ius F, Sommer W, et al. Mid-term results of bilateral lung transplant with postoperatively extended intraoperative extracorporeal membrane oxygenation for severe pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52 (1):163-170.
- 10) Toshihiro S, Kazufumu N. et al. Reverse Right Ventricular Remodeling After Lung Transplantation in patient with pulmonary arterial hypertension under combination therapy of targeted medical drugs. *Circ J* 2017; 81: 383-390.
- 11) Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, et al. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction : JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2020 ; 76 : 719-34.
- 12) 大原貴裕：心機能の経時的変化リモデリングとリバースリモデリングとは？：循環器ジャーナル. Vol. 72No.2 : 2024, 223-229.
- 13) 奥田真一, 矢野雅文：不全心筋における逆リモデリングの分子生物学的機序：呼吸と循環・58 巻 7 号・2010, 7 月；657-665.
- 14) Klotz S, Jan Danser AH, : Impact of left ventricular assist device(LVAD) support on the cardiac reverse remodeling process. *Prog Biophys Mol Biol* 97: 2008,479-496.
- 15) 武田憲文, 真鍋一郎：心筋リモデリングと心臓線維芽細胞. *心臓* Vol. 43. No.12: 2011 ; 1492-1495.
- 16) 百村伸一：心臓の線維化とその治療. *日本内科学会雑誌* 第 103 巻 第 9 号 平成 26 年；2188-2192.
- 17) 浦島 崇：成長期心不全におけるリバースリモデリングのメカニズムの解明. 科学研究費助成事業 研究成果報告書. 令和 4 年.
- 18) 岩朝 徹：肺動脈性肺高血圧におけるヒト剖検心からの右室心筋病理の解析. 科学研究費助成事業 研究成果報告書. 平成 29 年.

- 19) 岡田了三：成人期心血管疾患の病理。臨床発達心臓病学（改訂3版）：2000, p115-129.
- 20) Masci PG, et al : The Incremental Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Non-Ischemic Cardiomyopathy Without Congestive Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2014.
- 21) Chao Gong, Shuai He et al : Diverse Right Ventricular Remodeling Evaluated by MRI and Prognosis in Eisenmenger Syndrome With Different Shunt Locations. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. Volume 55, Issue 5 May. 2022 ; 1478-1488.
- 22) Michael Ritchie, et al : Echocardiographic characterization of the improvement in right ventricular function in patients with severe pulmonary hypertension after single-lung transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct ; 22(4) : 1170-4.
- 23) Kasimir M-T, Seebacher G, Jaksch P, Winkler G, et al. Reverse cardiac remodelling in patients with primary pulmonary hypertension after isolated lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:776-781.
- 24) Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: sixteenth official report-1999. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:611-26.
- 25) Bustamente-Labarta M, Perrone S, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1160-4.
- 26) Kramer MR, Valentine HA, Marshall SE, Starnes VA, et al. Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1994; 73(7):494-500.
- 27) Schulman LL, Leibowitz DW, Anandaragam T, Di Tullo MR, et al. Variability of right ventricular functional recovery after lung transplantation. *Transplantation* 1996; 62(5):622-5.
- 28) Katz WE, Gasior TA, Quinlan JJ, Lazar JM, et al. Immediate effects of lung transplantation on right ventricular morphology and function in patients with variable degrees of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(2):384-91.
- 29) Globits S, Burghuber OC, Koller J, Schenk P, et al. Effect of lung transplantation on right and left ventricular volumes and function measured by magnetic resonance image. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(4Pt1):1000-4.
- 30) Frist WH, Lorenz CH, Walker ES, Loyd JE, et al. MRI complements standard assessment of right ventricular function after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(2):268-71.
- 31) 肺高血圧治療ガイドライン（2017改訂版）。成人CHD-PAHの臨床分類と治療に関する推奨とエビデンスレベル：46-48.
- 32) 日本肺および心肺移植研究会。本邦肺移植症例登録報告-2022-. 移植VOL.57 ; No3 : 249-255.

Right Ventricular Reverse Remodeling After Lung Transplantation and Endocardial Repair for Simple Congenital Heart Disease Complicated By Pulmonary Arterial Pulmonary Hypertension.

Norihiko ITO^{1,2)}, Yoshifumi SAIJO¹⁾, Yasuhiro FUNAMIZU³⁾, Takasi MIKI³⁾, Shunsuke TATEBE⁴⁾, Kotaro NOCHIOKA⁴⁾, Yosinori OKADA⁵⁾

1) GRADUATE SCHOOL OF BIOMEDICAL ENGINEERING, TOHOKU

2) INTERNATIONAL UNIVERSITY OF HEALTH AND WELFARE NARITA HEALTH MEDICAL CARE DEPARTMENT MEDICAL INSPECTION SUBJECT

3) PHYSIOLOGICAL TESTING CENTER, TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL

4) DEPARTMENT OF CARDIOLOGY, TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL

5) DEPARTMENT OF RESPIRATORY SURGERY, TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL

Summary

In patients with simple congenital heart disease combined with pulmonary arterial hypertension / idiopathic pulmonary arterial hypertension, lung transplantation and endocardial repair are the last options when medical treatment becomes difficult. The purpose of this study was to analyze whether lung transplantation and endomyocardial repair can restore right ventricular remodeling to normal, improve it only partially, or remodel it further than before surgery. The subjects were 3 patients with atrial septal defects and 3 patients with ventricular septal defects who underwent lung transplantation and endocardial repair for simple congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension/idiopathic pulmonary arterial hypertension from 2012 to 2015, for a total of 6 cases. Methods were based on echocardiographic data from the medical records, and the improvement and recovery of right ventricular morphology and right heart dysfunction were analyzed preoperatively, at 1 week, 1 month, 6 months, and 12 months after the operation. The patients had a right ventricular systolic pressure Median (IQR) of 22.3 mmHg (19.3-27.2 mmHg), a right ventricular central diameter of 31 mm (29.9-33.5 mm), and a right ventricular area change rate of 44.5% (40.5%). The right ventricular area change of 44.5% (40.8-49%) improved and returned to the normal range. However, right ventricular wall thickening of 9.3 mm (8.3-9.9 mm) did not improve, and right ventricular reverse modeling was only partially improved.

Keywords: Simple congenital heart disease (SCHD), Adult congenital heart disease (ACHD), Combined repair of the underlying congenital heart lesion and lung transplantation (CCLT), Pulmonary arterial pulmonary hypertension (PAH), Idiopathic Pulmonary arterial pulmonary hypertension (IPAH), Eisenmenger Syndrome (ES)