

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目

Application of Ultrasonic Tissue Characterization by Integrated Backscatter in Children: Evaluation of Postoperative Myocardial Injury

和訳

超音波後方散乱信号による超音波心筋組織性状診断の
小児における応用：術後心筋障害の評価

指導教官 五十嵐隆教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 10 年 4 月入学

医学博士課程

生殖発達加齢医学専攻

氏名 渋谷和彦

【背景】

心筋の超音波検査による組織診断 ultrasonic tissue characterization は、心筋生検に代わる非侵襲的な方法として以前より多くの研究者が検討してきた。現在、超音波の通常の反射波よりも細かい組織情報を反映する超音波後方散乱信号 integrated backscatter (IBS)を用いて、周期性変動 cyclic variation を測定する方法が注目されている。他の gray scale を用いた方法と異なり、Gain や TGC などの超音波機器の設定や胸壁の状態などにかかわらず cyclic variation は一定であり、心筋組織の性状を定量的に測定可能なシステムとして開発され注目されている。

心筋細胞レベルでの収縮能の低下、弾性特性の障害、線維化あるいは浮腫などによって IBS の周期性変動 cyclic variation 値が低下することより定量的な評価が行われており、内科領域では、虚血性心疾患、各種心筋症などの心筋障害の評価に応用されている。しかしながら、小児科領域での報告は今だに少なく臨床的にほとんど使用されていない。

また、一方では、心臓手術時の心筋障害が、術後の管理上に重要な問題となっている。特に、肥大大心筋、心筋の未熟性、先天性心奇形の重篤な病態などが心筋障害の誘因となり、大動脈遮断時間や人工心肺時間の延長は、それだけ心筋代謝に異常をきたす可能性がある。人工心肺を使用した低体温法や大動脈遮断時に使用される優れた心筋保護液の開発などによって、心臓手術時の心筋保護法の改善がこれまでになされてきた。しかしながら、術後心筋障害の程度の判定は、CK-MB の上昇や低心拍出量症候群の重症度などから推定されてきたが、術後心筋障害の程度を適切に定量的に評価する方法は確立されていない。

【目的】

今回、心臓手術を受ける小児の症例に対して、術前と術後早期に IBS を用いた超音波検査を行うことにより、小児科領域における IBS による超音波心筋組織性状診断の応用を試み、心臓手術による心筋障害の評価を行うことを目的とした。また、同時に従来超音波検査を施行し、これまでの超音波検査法によるデータとの関連についても合わせて検討を試みた。

【対象と方法】

当院における小児の心臓手術例で、術前と術後早期に胸壁からの超音波検査が可能な症例 45 名を対象とした。IBS のシステムが装備された超音波検査機器 Sonos 5500 を用いて、一般の心エコー検査と同時に IBS によるデータを術前および術後に測定した。周期性変動 cyclic variation (CV) は、超音波機器の設定条件によらず一定の値を示すと言われるが、できる限り測定条件を同一とするために、記録時の探触子は全例に S8 (3-8 MHz) を使用した。また、全体の gain と TGC (time gain compensation) の設定も統一したものとした。経胸壁的に IBS による心臓の長軸断面を記録し、左室後壁の僧帽弁先端レベルに 21x21 pixels サイズの関心領域 region of interest (ROI) を置いて IBS 値の計測を行った。全ての症例につき 3 回ずつ測定して、その平均値をデータとして用いた。特に、心筋組織の性状を反映する CV 値の術前後の変化を中心に検討した。また、各症例の手術に関連した profile (表 1) と共に、従来心エコー検査による心機能データも合わせて測定して、IBS によるデータと比較した。

表 1. 症例の profile

症例数 n=45、男女比=27:18、年齢(年) 4.1 ± 6.4 、体重(kg) 14.3 ± 15.4 、体表面積(m^2) 0.57 ± 0.40 、大動脈遮断時間(min) 43 ± 51 、人工心肺時間(min) 107 ± 95 、手術時間(min) 261 ± 181 、Peak CK-MB (IU/L) 54 ± 43 、入院期間(day) 15 ± 16 、診断(n) VSD (13), SV (8), TOF (5), ASD (4), PAVSD (4), AVSD (3), Others (8)、手術手技(n) ICR (27), Fontan (6), BT shunt (4), PA banding(4), Others (4)

SV single ventricle, PAVSD pulmonary atresia and VSD, ICR intracardiac repair.

【結果】IBS のシステムによるデータは、小児 45 症例中 44 症例において術前術後の計測が可能で、術前と術後で CV 値に有意差を認めた（表 2）。

表 2. IBS 値の結果 *p < 0.01

パラメーター	術前 (n=45)	術後 (n=44)	術後/術前比 (n=44)
最高値 (dB)	40.1 ± 5.4	36.6 ± 5.7	0.91 ± 0.22
最低値 (dB)	31.7 ± 5.2	29.1 ± 5.0	0.92 ± 0.25
周期性変動 CV (dB)	8.4 ± 1.8	7.6 ± 1.9*	0.93 ± 0.23

また、術前 CV は、LV mass index (LVMI)と明らかな負の相関関係があった ($r = -0.448$, $p = 0.0056$)。一方、術後 CV は、人工心肺時間(CPB)と有意な負の相関があったが ($r = -0.392$, $p = 0.0081$)、大動脈遮断時間 (ACC) との有意な相関はなかった。術後 CV の術前 CV に対する比 (post/pre CV)は、手術手技によって有意な差異を認め、CPB が長いにもかかわらず Fontan 群は、心内修復群(ICR)と他の非心内修復群(NICR)の 3 群で比較して明らかに値が高値だった ($p < 0.05$)。また、Fontan 群は、他のチアノーゼ疾患群、非チアノーゼ疾患群の 3 群で比較しても、post/pre CV が高値だった($p < 0.05$)。Fontan を除いた症例で post/pre CV は、CPB と負の相関があった ($r = -0.346$, $p = 0.033$)。術後の CK の心筋関連アイソザイムの最高値 (peak CK-MB) は、ACC および CPB に従属していた ($R^2 = 0.504$, $p < 0.0001$, $Y = 28 + 0.66X$ および $R^2 = 0.282$, $p = 0.0017$, $Y = 29 + 0.22X$)。peak CK-MB は、post/pre CV と明らかな相関関係はなかったが、peak CK-MB の値を 35 IU/l (CPB = 0 の症例の上限値) で 2 群に分けて post/pre CV の値を比較したグラフで有意差があった。従来の心エコー検査による心機能測定値 (SF, EF, Vcfc, Tei index など) は、CV のデータおよび各症例の手術に関連した profile (CPB, ACC, 手術手技 など)と明らかな相関を認めなかった。

【考察】 Fontan 症例群は、他の群と比較して、CPB time が長いにもかかわらず、post/pre CV が高値であり、術後の cyclic variation が他群と異なり改善している。これは、Fontan 手術による心臓の前負荷および後負荷の改善に加え、チアノーゼが消失し、血液中の酸素飽和度が上昇していることと、基本的に心外修復術であり、直接の心筋への侵襲がすくないことなどが関係している可能性がある。CPB time と post/pre CV の関係は、上記に記した Fontan 症例の特殊性を考慮し、Fontan 症例を除くと有意な相関関係がある。CPB time と post CV とにも有意な相関関係があり、CPB time の上昇とともに post/pre CV と post CV は低下する。また、同様の関係を、ACC time で検討しても有意な相関は認められなかったが、ある程度の負の相関傾向を示した。以上より、

術後の cyclic variation は、CPB time の上昇にともなって生じる心筋組織の何らかの変化を反映して低下する可能性が示唆された。

また、peak CK-MB は、確かに、CPB time や ACC time と有意な相関があり、手術による心筋障害を示す指標として有用なものと考えられる。今回 post/pre CV と有意な相関関係ではなかったが、負の相関傾向を示しており、また、peak CK-MB の値を 35 IU/l (CPB time = 0 の症例の上限値) で 2 群に分けて post/pre CV の値を比較したところ、有意差があった (post/pre CV の値が、peak CK-MB 高値の群で低下していた)。peak CK-MB と post/pre CV に有意の相関を示さなかった理由として、測定時期の相違、または、post/pre CV の値の低下が、peak CK-MB を上昇させる直接の心筋細胞障害による細胞レベルの収縮能の低下、弾性特性の障害によるものよりも、むしろ二次的に生じる浮腫による影響が大きかった可能性などが推測される。上記仮説は、従来の心エコーの心機能を示す測定値が、術後に明らかな低下を示さず、post/pre CV の値と相関が認められなかったことに矛盾しないと思われる。つまり、主に二次的に生じた浮腫によって post/pre CV の低下が生じたために、細胞レベルの収縮能は比較的良好に保たれており、従来の心機能測定値に大きな影響を及ぼさなかったという可能性も推測される。

一方、LVMI と post/pre CV の有意の相関はなかった。一般に、肥大心筋が手術時の心筋障害が生じやすいと言われているが、少なくとも、今回のデータでは、心筋組織の状態を反映しうると考えられている cyclic variation の変動が肥大心筋の方により大きく現れるという結果にはならなかった。

【結論】 Integrated backscatter を用いて、小児心臓手術後の心筋障害の評価を試み、以下のような結果が得られた。

- 1) 経胸壁的な integrated backscatter における cyclic variation の測定は、小児の手術前後において比較的容易であった。
- 2) Cyclic variation は、手術後に変動を示し、人工心肺時間の延長とともに低下する傾向を認めた。今回の検討では、大動脈遮断時間とは明らかな相関は認められなかった。
- 3) Fontan 手術施行群は、他の疾患群と異なり、術後の cyclic variation が上昇する傾向を認め、術後早期の心筋組織状態の改善が示唆された。
- 4) 肥大心筋に、術後の cyclic variation の変動が大きいという傾向は認められなかった。
- 5) 今回の検討では、従来の心臓超音波検査データと integrated backscatter のデータとの間に、明らかな相関関係は認められなかった。