【症例報告】　doi: 10.34376/jsachd.C-2023-0004

重症肺高血圧を伴う心室中隔欠損症に対して“treat and repair”で治療し得た2症例

西崎 晶子[1)]，石北 綾子[1)]，柿野 貴盛[1)]，永田 弾[2)]，山村 健一郎[2)]，
坂本 一郎[1)]，小田 晋一郎[3, 4)]，帯刀 英樹[3, 5)]，塩瀬 明[3)]

[1)] 九州大学病院循環器内科
[2)] 九州大学病院小児科
[3)] 九州大学病院心臓外科
[4)] 京都府立医科大学病院小児心臓血管外科
[5)] 宮城県立こども病院心臓血管外科

要　旨

心室中隔欠損症（VSD）の多くは幼少期に診断され，成人期到達時には自然閉鎖，または手術されていることが多く，成人期で手術適応となることは稀である．成人期のVSDではシャント量の少ない小さなVSDか，すでに肺高血圧を伴い治療適応外と診断されたVSDが見られる．特に重症肺高血圧を伴うVSDではEisenmenger症候群と診断され，保存的な治療のみで経過観察されてきた症例が存在する．しかし近年肺高血圧治療薬の進歩により，重症肺高血圧を伴うVSDであっても，肺高血圧治療薬で治療した後に外科的治療を行う“treat and repair”が有用であると報告されている．今回，重症肺高血圧を伴うVSDに対して“treat and repair”で外科的治療に到達し得た2例を報告する．

キーワード：pulmonary arterial hypertension, ventricular septal defect, treat-and-repair

I. はじめに

先天性心疾患において肺動脈性肺高血圧症（PAH）は，重要な予後規定因子である[1)]．PAHは肺動脈の血管収縮とリモデリングを特徴とし，肺動脈圧の上昇と右心不全を引き起こす．先天性シャント疾患ではシャントを介した肺高血流により，肺動脈壁のずり応力が増加し，最終的に肺動脈リモデリングが生じ，肺高血圧症が不可逆的になる．PAHを伴う心室中隔欠損症（VSD）の自然経過ではEisenmenger症候群となり，右→左シャントにより低酸素血症となり，死に至る[2)]．しかし，肺高血圧治療薬の出現によりPAHを伴うVSDであっても，肺高血圧治療薬で治療した後に外科的治療を行う“treat and repair”が有用であると報告されている[3)]．今回，PAHを伴う心室中隔欠損症に対して“treat and repair”で外科的治療に到達し得た2例を報告する．

II. 症例提示1：48歳女性

【主訴】労作時息切れ
【既往歴】特記事項なし
【生活歴】飲酒歴なし，喫煙歴なし
【家族歴】特記事項なし
【現病歴】乳児期にVSDと診断されたが，無治療であった．32歳時に前医でPAHを伴うVSDでEisenmenger症候群と診断され，手術適応はないと判断された．労作時息切れが増悪し，44歳時に当科紹介となった．
【現症】身長150cm，体重36.6kg，BMI 16.35kg/m^2，BSA 1.25m^2，体温36.3°C，心拍数119bpm，血圧135/81mmHg，SpO_2 86%（室内気）．

眼瞼結膜に貧血なし，頸静脈怒張なし，ばち指なし，聴診；胸骨右縁第3肋間にIIp音の亢進と汎収縮期雑音あり．肺野 清，ラ音なし．
【検査所見】血液検査では貧血なく，肝・腎機能・凝固系・電解質に異常を認めず，BNP 55.2pg/mLと高値であった．胸部レントゲン検査（Figure 1）ではCTR=57%と心拡大があった．心電図では不完全右脚ブロック，左脚前枝ブロック，V1–3のT波陰転化を認めた．経胸壁心エコー（Figure 2）ではII型（膜性部欠損）の19×16mmの両方向性フローを伴うVSDで，右室拡大を認め，推定右室収縮期圧は121mmHgであった．右心カテーテル検査で平均肺動脈圧（mPAP）=95mmHg，PVR=14.4Wood units，肺体血流比（Qp/Qs）=1.38，肺体血管抵抗

2023年6月22日受付　2023年6月28日受理　2023年8月2日早期公開
連絡先：西崎 晶子，九州大学病院循環器内科，
〒812-8582　福岡県福岡市東区馬出3-1-1，E-mail: nishizaki.akiko.801@m.kyushu-u.ac.jp

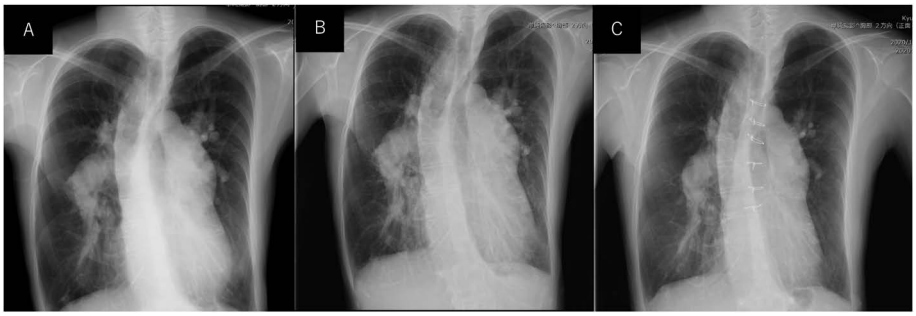

Fig. 1 Patient 1: chest X-ray. (A) First evaluation. (B) Post-PAH treatment. (C) Post-operation.

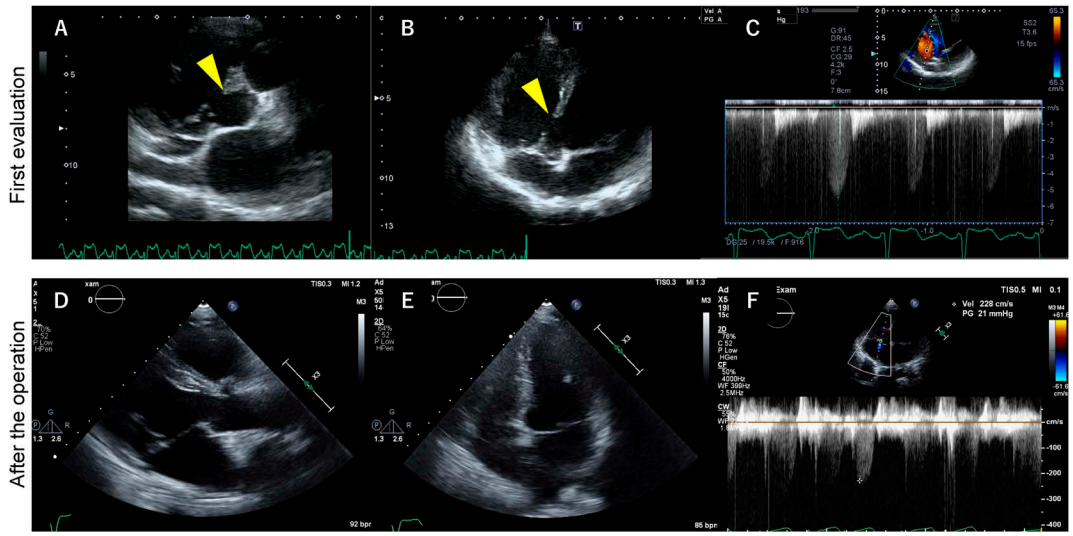

Fig. 2 Patient 1: transthoracic echocardiography. Top panels (A–C) represent the initial evaluation. (A) Parasternal short-axis view. (B) Apical four-chamber view. Arrows identify the ventricular septal defect. (C) Continuous-wave Doppler evaluation of tricuspid regurgitation shows the peak pressure gradient at 121 mmHg. (D–F) represent the post-operative evaluation. (D) Parasternal long-axis view. (E) Apical four-chamber view. (F) Continuous-wave Doppler evaluation of tricuspid regurgitation shows the peak pressure gradient at 21 mmHg.

Table 1 Measurement of hemodynamics by catheterization study.

	First evaluation			Post-PAH treatment		Post-operation		
	Baseline	Oxygen	O2+NO	Baseline	Oxygen	Baseline	Oxygen	O2+NO
PAP(mmHg)	141/66/95	139/69/91	134/63/90	106/34/66	95/36/58	41/22/31	36/19/27	34/18/26
AoP(mmHg)	143/89/108	120/66/84	118/64/73	114/64/88	92/58/71	121/93/102	112/73/86	108/70/82
PCWP(mmHg)	37/35/33	37/38/35	39/38/34	11/11/8	8/10/4	12/12/10	14/12/11	13/14/11
Qp(L/min/m2)	4.3	7.5	9.4	9.4	15.5	3.0	3.2	3.17
Qs(L/min/m2)	3.1	3.2	3.4	4.2	3.7	3.5	3.3	3.35
Qp/Qs	1.38	2.3	2.77	2.24	4.16	0.84	0.98	0.95
PVR(Wood unit)	14.4	7.4	6	6.1	3.5	7	5	4.6
PVR reduction rate	-	-48.6			-42.6		-28.6	-34.3
SVR(Wood unit)	26.7	16.6	14.7	19.4	18.8	24.2	25.3	23.9
Rp/Rs	0.54	0.45	0.41	0.31	0.19	0.29	0.20	0.19
Rp/Rs reduction rate(%)		-17.2	-24.4		-40.7		-31.8	-33.5
SpO2(%)	94.2	98.5	99.2	88.3	99	92	99	99

PAH, pulmonary arterial hypertension; PAP, pulmonary artery pressure; AoP, systemic arterial pressure; PCWP, pulmonary artery wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; SVR, systemic vascular resistance; SpO_2, arterial oxygen saturation

比（Rp/Rs）=0.54（Table 1）であった．酸素吸入（酸素9L/分，10分間）による肺血管反応性テストではmPAP=91 mmHg，PVR=7.4 Wood units，Rp/Rs=0.45と低下し，Qp/Qs=2.3に増加した．肺動脈の可逆性は残存しており，肺血管抵抗が不可逆的に増加した病態であるEisenmenger症候群には至っていないと判断した．Treat and repairを目指し，ベラプロスト60 μg，マシテンタン10 mg，タダラフィ

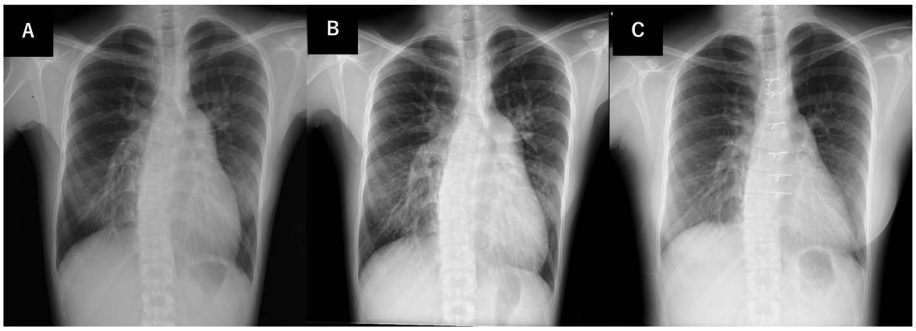

Fig. 3　Patient 2: chest X-ray. (A) First evaluation. (B) Post-PAH treatment. (C) Post-operation.

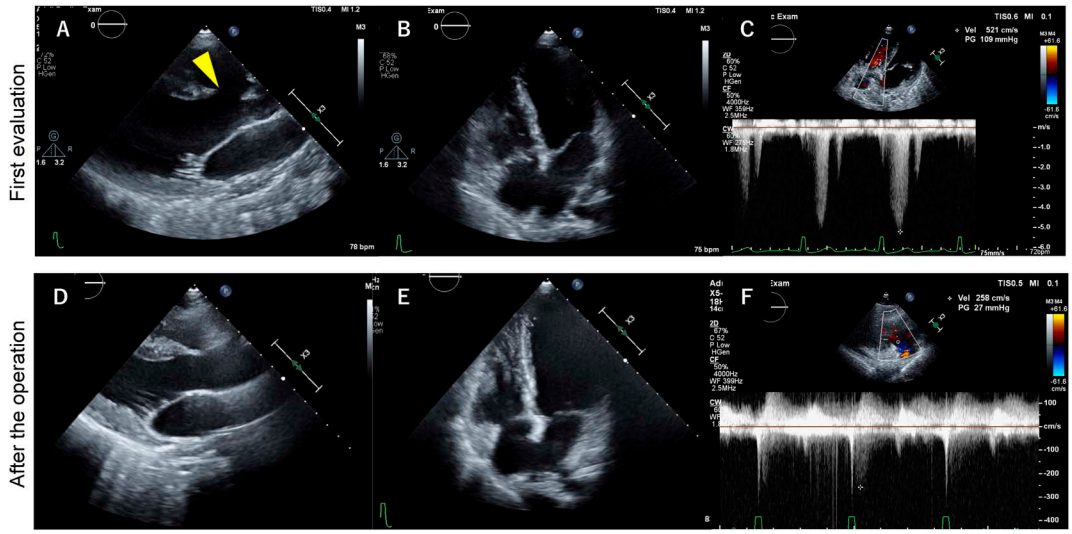

Fig. 4　Patient 2: transthoracic echocardiography. Top panels (A–C) represent the initial evaluation. (A) Parasternal long-axis view. An arrow identifies the ventricular septal defect. (B) Apical four-chamber view. (C) Continuous-wave Doppler evaluation of tricuspid regurgitation shows the peak pressure gradient at 109 mmHg. (D–F) represent the post-operative evaluation. (D) Parasternal long-axis view. (E) Apical four-chamber view. (F) Continuous-wave Doppler evaluation of tricuspid regurgitation shows the peak pressure gradient at 27 mmHg.

ル20 mg を内服し，1年後の右心カテーテル検査で mPAP=66 mmHg, PVR=6.1 Wood units, Qp/Qs=2.2, Rp/Rs=0.31となった．心室中隔欠損閉鎖術，肺高血圧クライシス予防に心房中隔開窓術を行った．

【術後経過】術後1年の右心カテーテル検査では mPAP=31 mmHg，PVR=7.0 Wood units，Qp/Qs=0.84となった．胸部レントゲン検査の心胸比（CTR）は治療前57% から術後1年で42% と縮小し，BNP は治療前55.2 pg/mL から術後1年で25.6 pg/mL に低下した．6分間歩行距離は初診時295 m から術後1年で355 m に増加した．また，MRI 検査では治療前 RVEDVi/ESVi=168.3/24.0 mL/m^{2}から術後1年で RVEDVi/ESVi=90.5/49.4 mL/m^{2}に低下した．

III．症例提示2：19歳女性

【主訴】労作時息切れ

【既往歴】特記事項なし

【生活歴】飲酒歴なし，喫煙歴なし

【家族歴】特記事項なし

【現病歴】フィリピンで出生し，VSD と診断され，生後3ヶ月で手術を勧められたが，経済的事情のため家族が希望しなかった．16歳からシルデナフィルが開始されたが，内服は不定期であった．17歳で日本に移住し，18歳時に労作時息切れのため前医を受診し，心室中隔欠損症の精査目的に当科紹介となった．

【現症】身長163 cm，体重51.8 kg，BMI 19.5 kg/m^2，BSA 1.54 m^2，体温36.1°C，心拍数94 bpm，血圧105/61 mmHg, SpO_2 94%（室内気）．

眼瞼結膜に貧血なし，頸静脈怒張なし，ばち指なし，聴診；胸骨右縁第3肋間に IIp 音の亢進と汎収縮期雑音あり．肺野 清，ラ音なし．

【検査所見】血液検査では貧血なく，肝・腎機能・凝固系・電解質に異常を認めず，BNP 24.8 pg/mL と軽度高値であった．胸部レントゲン検査（Figure 3）では CTR=55% と心拡大があり，心電図では V1–2 の R 波増高，T 波陰転化を認めた．経胸壁心エコー

Table 2　Measurement of hemodynamics by catheterization study.

	First evaluation			Post-PAH treatment		Post-operation		
	Baseline	Oxygen	O2+NO	Baseline	Oxygen	Baseline	Oxygen	O2+NO
PAP(mmHg)	121/58/84	116/50/78	114/44/71	96/32/55	86/25/49	41/10/22	33/8/18	33/8/18
AoP(mmHg)	133/64/88	120/59/81	121/61/82	93/45/61	83/42/55	122/57/76	124/58/77	116/54/73
PCWP(mmHg)	8	8	8	8	7	8	9	8
Qp(L/min/m2)	4.8	8.8	12.56	5.07	10.64	4.39	5.82	5.64
Qs(L/min/m2)	5.1	5.7	5.54	3.11	5.24	5.94	5.78	5.75
Qp/Qs	0.95	1.54	2.27	1.63	2.03	0.74	1.01	0.98
PVR(Wood unit)	14.96	12.24	11.38	9.08	3.85	3.20	1.50	1.80
PVR reduction rate	-	-18.2	-24.0	-	-57.6	-	-53.1	-43.8
SVR(Wood unit)	15.8	13.3	12.3	16.4	9.4	11.3	11.9	11.8
Rp/Rs	0.95	0.92	0.93	0.55	0.41	0.28	0.13	0.15
Rp/Rs reduction rate(%)	-	-3.05	-2.45		-25.59	-	-55.49	-46.13
SpO2(%)	87	97	99	88	92.7	91.9	99.5	99.7

PAH, pulmonary arterial hypertension; PAP, pulmonary artery pressure; AoP, systemic arterial pressure; PCWP, pulmonary artery wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; SVR, systemic vascular resistance; SpO_2, arterial oxygen saturation

（Figure 4）ではⅠ型（肺動脈弁下室上稜上欠損）の19×13 mmの両方向性フローを伴うVSDで，右室拡大を認め，推定右室収縮期圧は119 mmHgであった．右心カテーテル検査でmPAP=84 mmHg, PVR=14.7 Wood units，Qp/Qs=0.95，Rp/Rs=0.95（Table 2）であった．酸素吸入（酸素9 L/分，10分間）による肺血管反応性テストではmPAP=79 mmHg, PVR=12.24 Wood units, Rp/Rs=0.92と低下し，Qp/Qs=1.54に増加した．肺動脈の可逆性は残存しており，肺血管抵抗が不可逆的に増加した病態であるEisenmenger症候群には至っていないと判断した．Treat and repairを目指し，マシテンタン10 mg，タダラフィル20 mgを内服し，1年後の右心カテーテル検査でmPAP=55 mmHg，PVR=9.08 Wood units, Qp/Qs=1.63, Rp/Rs=0.54となった．卵円孔開存は肺高血圧クライシス予防にもなると考え閉鎖せず，心室中隔欠損閉鎖術を行った．

【術後経過】術後1年の右心カテーテル検査ではmPAP=22 mmHg，PVR=3.2 Wood units，Qp/Qs=0.74となった．胸部レントゲン検査のCTRは治療前55%から術後1年で50%と改善し，BNPは治療前24.8 pg/mLから術後1年で11.2 pg/mLに低下した．治療前の6分間歩行は370 mで，治療後530 mとなった．また，MRI検査ではTreat後RVEDVi/ESVi=162.1/54.5 mL/m^2から術後1年でRVEDVi/ESVi=90.5/49.4 mL/m^2に低下した．

Ⅳ．考察

PAHは先天性心疾患の予後を規定する極めて重要な因子である．血管内皮のずり応力によりPAHが引き起こされるため，シャント疾患では外科的修復により血流を制御することで肺血管床が保護され，PAHの進展を防ぐことができる．肺高血圧治療薬の登場によりPAHを伴う左右シャント疾患において“treat and repair”が可能となった[4]．PAHを伴うVSDに対する“treat and repair”では1．VSD閉鎖によるEisenmenger症候群への進展抑制，2．肺高血流の体肺シャントの消失による肺血圧低下，3．肺高血圧治療薬による左右シャントを危惧することなく肺高血圧治療薬が使用可能になるという利点があるとされている[3]．VSDより先に心房中隔欠損（ASD）で，高度PAHをきたした場合に肺血管治療薬による治療後に経皮的心房中隔欠損閉鎖術を行う，“treat and repair”が報告された[5]．一方，VSDは本邦では外科的閉鎖術しかできないためASDに対する“treat and repair”よりも困難と考えられている．

PAHを伴うVSDに対する“treat and repair”は，肺血管抵抗が高値の場合はVSD閉鎖によりシャントがなくなり，周術期に肺高血圧クライシスを生じて死亡につながる危険性がある[6]．“treat and repair”を成功に導くには治療適応の選定が重要であり，そのため閉鎖術前に肺血管抵抗を低下させる必要がある．肺血管反応性テストはPAHを伴うVSDの手術適応を検討する上で重要であり，LopesらはPVRi=6–9 Wood units/m^2，Rp/Rs=0.3–0.5の場合に肺血管反応性テストを行い，20%のPVRi減少，20%のRp/Rs減少，最終PVRi<6 Wood units/m^2，最終Rp/Rs<0.3の場合にVSD閉鎖が安全に行える可能性が高いとしている[7]．Eisenmenger症候群は肺高血圧治療薬がない時代の概念でまた肺血管抵抗による定義がなく，これまでEisenmenger症候群のため手術適応外と判断されていたものの中にも肺血管反応性を有するものも含まれると考えられる．

症例1では初回検査時のPVRi=10.5 Wood units/m^2，Rp/Rs=0.55，肺血管反応性テストで48%のPVRi減少，16.9%のRp/Rs減少し，treat後のPVRi=4.5 Wood units/m^2，Rp/Rs=0.29，症例2ではPVRi=10.9 Wood units/m^2，Rp/Rs=0.95，肺血管反応性テストで18.2%のPVRi減少，3.05%のRp/Rs減少し，treat後のPVRi=6.6 Wood units/

m^2，Rp/Rs=0.55であった．いずれも酸素負荷による血管反応性が残存しており，肺高血圧治療薬により肺血管抵抗は低下した．いずれの症例も周術期合併症はなく，経過は良好で，VSD閉鎖術によりPAHはさらに改善し，肺動脈圧は症例1では治療前141/66/95 mmHgから41/22/31 mmHg，症例2では治療前121/58/84 mmHgから41/10/22 mmHgとなった．6分間歩行距離は症例1では治療前295 mから355 m，症例2では治療前370 mから530 mと著しく改善した．

肺高血圧治療薬の選択も重要であり，エンドセリン受容体拮抗剤，PDE5阻害剤は先天性心疾患に伴うPAHに対して運動耐容能，血行動態を改善することが示されている[8–10]．症例1ではプロスタサイクリン誘導体に加え，エンドセリン受容体拮抗剤，PDE5阻害剤，症例2ではエンドセリン受容体拮抗剤，PDE5阻害剤により肺血管抵抗は低下し，肺血管反応性テストでQp/Qsは増加し，VSD閉鎖術前には十分な効果が得られた．

肺高血圧クライシス予防目的にAkagiらは一方向弁VSDパッチを考慮すべきと述べていたが[3]，症例1では心房中隔開窓術を行い，経過良好であったため術後1年で経皮的心房中隔欠損閉鎖術を行い，症例2では卵円孔開存をあえて閉鎖しなかった．しかし，VSD閉鎖術後の心房間短絡は左→右シャントによる肺高血圧増悪や，低酸素血症につながるため，心房間短絡形成は必須ではないと考えられた．

先天性心疾患に伴うPAHに対する“treat and repair”の長期予後の検討はない[1, 2]．また，VSD閉鎖術における肺血管反応性テスト，閉鎖テスト，肺生検の有効性の前向き検討もなく，“treat and repair”の治療対象は明らかになっていない．本例は酸素による肺血管反応性テストに加え，一酸化窒素による肺血管反応性テストを行い，血管反応性は残存していると判断し，“treat and repair”を行った．肺高血圧を伴うVSDにおける“treat and repair”の長期予後は不明であるが，治療前後で自覚症状，運動耐容能，肺高血圧は著明に改善しており，有用な治療法であると考えられた．

V. 結語

重症肺高血圧を伴うVSDに対して“treat and repair”を行い，有用な治療法であると考えられた．“treat and repair”の長期的な成績は不明であり，術前後の薬物治療を加味した明確な手術適応基準は存在しないため，更なる検討が必要である．

文　献

1) Councils ESC. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016; **37**: 67–119.
2) Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. Eur Heart J. 2014; **35**: 716–24.
3) Akagi S, Kasahara S, Sarashina T, et al. Treat-and-repair strategy is a feasible therapeutic choice in adult patients with severe pulmonary arterial hypertension associated with a ventricular septal defect: case series. Eur Heart J Case Rep. 2018; **2**: yty033.
4) Akagi S, Nakamura K, Miyaji K, et al. Marked hemodynamic improvements by high-dose epoprostenol therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circ J. 2010; **74**: 2200–5.
5) Kijima Y, Akagi T, Takaya 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) Hopkins RA, Bull C, Haworth SG, et al. Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital heart defects in young children. Eur J Cardiothorac Surg. 1991; **5**: 628–34.
7) Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. Cardiol Young. 2009; **19**: 431–5.
8) Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation. 2006; **114**: 48–54.
9) Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. Am J Cardiol. 2011; **107**: 1381–5.
10) Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. Circulation. 2006; **114**: 1807–10.

Two Cases of Ventricular Septal Defect with Severe Pulmonary Hypertension Treated with “Treat and Repair”

Akiko Nishizaki[1)], Ayako Ishikita[1)], Takamori Kakino[1)], Hazumu Nagata[2)], Kenichiro Yamamura[2)], Ichiro Sakamoto[1)], Shinichiro Oda[3, 4)], Hideki Tatewaki[3, 5)], Akira Shiose[3)]

[1)] Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Hospital

[2)] Department of Pediatrics, Kyushu University Hospital

[3)] Department of Cardiovascular Surgery, Kyushu University Hospital

[4)] Department of Cardiovascular and Pediatric Cardiovascular Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

[5)] Department of Cardiovascular Surgery, Miyagi Children’s Hospital

Abstract

Most ventricular septal defects (VSDs) are diagnosed in childhood and are often closed spontaneously or operated on by the time they reach adulthood, and surgery is rarely indicated in adulthood. VSDs in adulthood may be small VSDs with a small shunt volume or VSDs already diagnosed with pulmonary hypertension and not indicated for surgery. In particular, there are cases of VSD with severe pulmonary hypertension diagnosed as Eisenmenger’s syndrome and followed up with only conservative treatment. However, with recent advances in pulmonary hypertension medications, it has been reported that “treat and repair”, in which VSD with severe pulmonary hypertension is treated with pulmonary hypertension medications followed by surgical treatment, can be effective. In this report, we describe two cases of VSD with severe pulmonary hypertension that were successfully treated surgically by “treat and repair”.

Key words：pulmonary arterial hypertension, ventricular septal defect, treat-and-repair