

<症 例>

## 肺生検により手術適応を決定した Down 症候群を伴った完全型心内膜床欠損の2例

(平成10年1月26日受付)

(平成11年2月3日受理)

長野県立こども病院循環器科, 心臓血管外科\*

汲田 喜宏 里見 元義 安河内 聡 岩崎 康  
原田 順和\* 竹内 敬昌\* 森嶋 克昌\* 太田 敬三\*

**key words**: 完全型心内膜床欠損, Down 症候群, 肺生検, 手術適応, 肺高血圧

### 要 旨

Down 症候群を伴う完全型心内膜床欠損2例を経験した。症例1は4カ月の男児, 症例2は5カ月の女児で肺血管抵抗はそれぞれ  $12.2$  単位・ $m^2$ ,  $15.5$  単位・ $m^2$ 。肺生検で両者とも手術適応ありと判断し, 症例1は5カ月時, 症例2は7カ月時に心内修復術を施行し, 症例1は生存, 症例2は不可逆性肺血管閉塞性病変のため術後死亡した。Down 症候群に伴う完全型心内膜床欠損では, 肺血管閉塞性病変が急速に進行することがあるため, 肺生検を含めて手術適応と診断した場合は可及的早期に手術することが望ましい。

### はじめに

完全型心内膜床欠損では乳児期早期から肺血管閉塞性病変が進行しやすく, 特に Down 症候群を伴う完全型心内膜床欠損では1歳未満で Eisenmenger 化した例も報告されている<sup>1)</sup>。肺高血圧を伴う完全型心内膜床欠損では何を基準に手術適応の有無を判定するか難しい問題を含んでいる。心臓カテーテル検査による血行動態評価だけでは手術適応の決定が困難な場合があり, 今回我々は肺生検による肺血管閉塞性病変の組織所見が, 手術適応の決定に重要な意味を有した2例を経験したので報告する。

### 症 例

(症例1) 4カ月の男児。

診断: Down 症候群, 完全型心内膜床欠損〔ラステリー分類 A 型〕ECD(A)と略す, 二次口心房中隔欠損(ASD(II)), 動脈管開存(PDA), 軽症三尖弁閉鎖不全(mild TR), 極軽症僧帽弁閉鎖不全(trivial MR),

肺高血圧(PH)。

現病歴: 在胎39週1日, 胎児仮死のため緊急帝王切開で出生した。胸部 X 線で CTR 69% と心拡大がみられ心エコー検査で ECD 兼 PDA と診断された。利尿剤の投与を開始され生後2カ月時に当科を初診した。その後肺炎を3回繰り返し近医に入院した。生後4カ月時, 心臓カテーテル検査及び肺生検を目的に入院した。

現症: ダウン様顔貌でチアノーゼは軽度, 心拍数 130/分, 呼吸数 40/分, 胸骨左縁第3肋間に最強点を有する Levine 1 2/6 の収縮期雑音, 肺音は清, 肝を右季肋下に 2 cm 触れた。

入院時検査: 入院時の胸部 X 線では CTR 54% で肺血管陰影は軽度増強し, 右上葉の無気肺像を認めた。心電図は QRS 電気軸 - 102 度, 両室肥大所見を呈した。心臓カテーテル検査では右室収縮期圧 84 mmHg, 肺動脈収縮期圧 82 mmHg, 左室収縮期圧 82 mmHg と等圧で, 肺血管抵抗 (Rp と略す) は  $12.2$  単位・ $m^2$  であった(表1)。

経過: Rp が  $10$  単位・ $m^2$  を越える高度の肺高血圧を認めたため肺生検を行った。肺生検組織は右中葉尖

別刷請求先: (〒085 0032) 北海道釧路市新栄町 21 番  
14 号

釧路赤十字病院小児科 汲田 喜宏

表 1 術前心臓カテーテル検査

	症例 1(4 カ月)	症例 2(5 カ月)
肺動脈収縮期圧 ( mmHg )	82	76
右室収縮期圧 ( mmHg )	84	76
左室収縮期圧 ( mmHg )	82	86
肺血管抵抗 ( unit · m <sup>2</sup> )	12.2	15.5
Qp ( l/min/m )	4.7	3.5
Qp/Qs	1.1	1.0
L R shunt ratio ( % )	50	31.3
Pp/Ps	1.0	0.88

端部より 1 cm 角の標本を採取して公立刈田総合病院八巻博士に依頼し、肺小動脈より末梢の肺胞レベルに向かって 30 枚以上の連続切片を作成し、判定した。肺生検像 ( 図 1 a ) では Elastica-Masson 染色で、肺小動脈中膜の肥厚がみられ、肺小動脈中膜の厚さが内腔の径以上あり赤血球 2 個分の大きさであった。図 1 b では肺胞壁の細胞浸潤すなわち septitis がみられ、その他の肺生検標本では micro-atelectasis も存在した。肺小動脈中膜の肥厚だけであることから Heath-Edwards 分類 ( 以下 H-E 分類 ) は 1 度、八巻の IPVD ( index of pulmonary vascular disease ) は 1.0 で手術適応ありと判定された。

臨床経過：肺生検から 1 カ月後の生後 5 カ月時、two patch method による心内修復術を行い、術後の体外循環離脱時に一時的に NO を使用したが、術後 17 日目に抜管し、35 日目で退院した。退院後、気管支炎を反復しているが、心エコー上の三尖弁逆流による推定右室圧<sup>4)</sup>は 41 mmHg で、肺動脈圧は低下していた。( 症例 2 ) 5 カ月の女兒。

診断：Down 症候群、ECD( A )、small LV、PDA、mild TR、PH

現病歴：在胎 39 週 2 日、2,670 g。啼泣時チアノーゼが出現し、日齢 1 に当科へ紹介となった。胸部 X 線で CTR 56% と心拡大がみられ、心エコー検査で ECD ( A ) と診断され、利尿剤を投与され生後 23 日に退院した。生後 1 カ月時、MRSA による右化膿性股関節炎に罹患したが排膿と抗生剤治療により治癒した。生後 5 カ月時、心臓カテーテル検査及び肺生検を目的に入院した。

現症：ダウン様顔貌、軽度のチアノーゼ、心拍数 135 /分、呼吸数 40/分、心音 II 音の亢進、胸骨左縁第 3 肋間に最強点を有する Levine 2/6 の収縮期雑音、肺音は清、肝を右季肋下に 5 cm 触れた。

入院時検査：胸部 X 線では CTR 63%、肺野は軽度

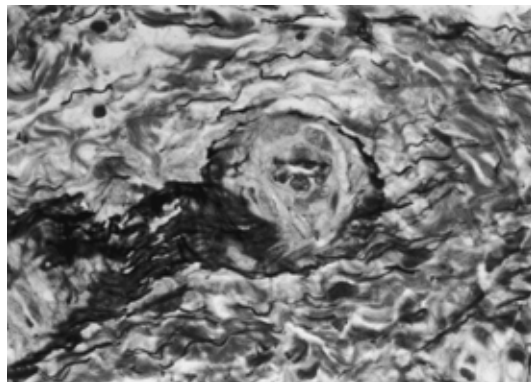


図 1 a 症例 1 の肺小動脈：肺小動脈中膜の肥厚が認められた。

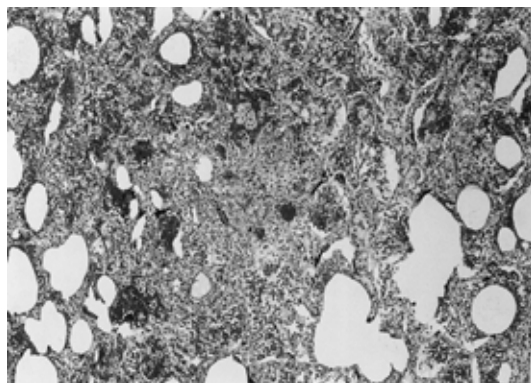


図 1 b 症例 1 の肺胞：肺胞壁の細胞浸潤 (septitis) が認められた。

鬱血がみられ、心電図では QRS 電気軸は +170 度で右室肥大所見を認めた。心臓カテーテル検査では、左室拡張末期容積は正常の 96% とほぼ正常であった。右室収縮期圧 76 mmHg、肺動脈収縮期圧 76 mmHg、左室収縮期圧 86 mmHg とほぼ等圧で、Rp は 15.5 単位 · m<sup>2</sup> と高値を示した ( 表 1 )。

経過：高度の肺高血圧を呈していたため、肺生検を行った。症例 1 と同様に右中葉尖端から 1 cm 角の標本を採取し Elastica-Masson 染色下に 30 枚以上の連続切片について検鏡を行った。肺生検像では ( 図 2 a )、肺小動脈内膜の細胞性肥厚により内腔はほとんど閉塞しているが、中膜が厚いのでこの肺小動脈の上流に閉塞した所見がないことが示唆され、すなわち八巻らが提唱する「絶対的手術不適応」の所見は無く、この肺小動脈内膜の細胞性肥厚による内腔閉塞は可逆性の変化で、心内修復術後に消退すると判定された<sup>5)</sup>。図 2 b

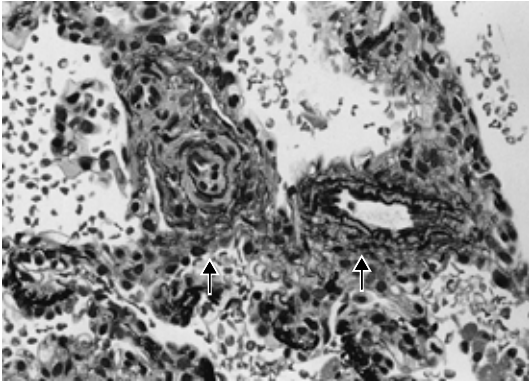


図2 a 症例2の肺小動脈：左側の肺小動脈では内膜の細胞性肥厚により内腔はほとんど閉塞し、その右側の肺小動脈では中膜肥厚がみられた（八巻らが提唱する「絶対的手術不適応」の所見は無い。）左側矢印；内膜の細胞性肥厚で内腔はほとんど閉塞。右側矢印；中膜肥厚

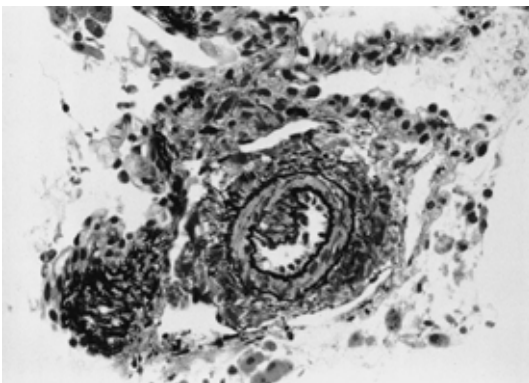


図2 b 症例2の図2 aより末梢の肺血管を示している。内膜の線維性肥厚はあるが、内膜閉塞は無く H-E 分類3度と判定された。

は図2 aより末梢の肺血管を示している。内膜の線維性肥厚がみられたが、内腔閉塞はなく H-E 分類で3度の所見であった。図2 cの肺生検像では細胞浸潤による肺胞壁の肥厚がみられたが、これも可逆性的変化と判断された。肺血管病変から、H-E 分類は3度だが、IPVD<sup>3)</sup>は1.5で手術適応ありと考えられた。

臨床経過：肺生検から2カ月後の生後7カ月時、two patch method による心内修復術を行ったが、術後 NO や PGE 1 を用いても肺動脈圧が体血圧を超え、体外循環離脱は不可能であった。ECMO を装着して術後管理を行ったが、肺出血が出現し術後11日目に死亡した。

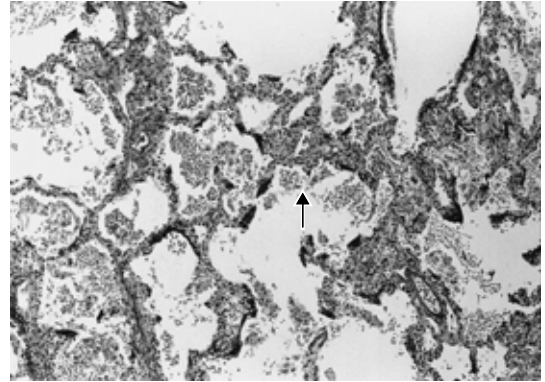


図2 c 症例2の肺胞：細胞浸潤による肺胞壁の肥厚。H-E 3度、八巻のIPVD分類では1.5であった。矢印；肺胞壁の肥厚

## 考 案

2例の心臓カテーテル検査の結果では、いずれも肺血管抵抗が10単位・m<sup>2</sup>を越えているため、手術適応決定の指標とする目的で、その直後に肺生検を行った。肺高血圧の肺小動脈病変では内膜の細胞性肥厚、線維性肥厚、中膜の退縮などの種々の病変が混在するため限られた標本で病理診断を行うと誤った結果が得られることになる。そこで八巻らは肺生検による肺血管閉塞性病変の診断のため、連続切片で肺小動脈の末梢を追跡しその内膜および中膜の病変を4段階に分類し、1点から4点までの評点を与えその相加平均値をIPVD (index of pulmonary vascular disease) とし、それが2.1以下のとき手術適応ありと判定している<sup>3)</sup>。また内膜の線維性肥厚により血管内腔が完全に閉鎖され、その末梢血管の中膜の肥厚が退縮して正常の中膜と変わらぬ厚さを有する場合にはむしろ、根治術を行っても血管内腔の閉塞のため肺動脈圧は下ならず手術死が起こる。この状態を八巻らは「絶対的手術不適応 (absolute operative contraindication)」とし、内膜の線維性肥厚は限局して起こり得るため、IPVD がたとえ2.1以下であっても手術適応は無いと報告している<sup>5)</sup>。

症例2の剖検肺を検討すると、内膜の線維性肥厚が高度となり内腔の完全閉塞がみられた(図3 a)。図3 bは更にその末梢の肺小動脈で、内膜の線維性肥厚がなくなり肺生検時とは違って中膜の肥厚も退縮していた。それより末梢では内膜や中膜の肥厚もなく一見正常のような所見がみられ、それはこの上流で血流が完全に途絶したことの証拠であり、肺生検時と比較し、

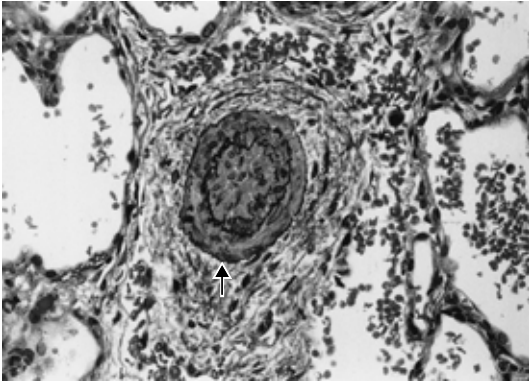


図3 a 症例2の図2 aに相当する肺小動脈(中枢側)の剖検所見: 内膜の線維性肥厚があり内腔の完全閉塞が認められた。  
矢印; 内膜の高度な線維性肥厚

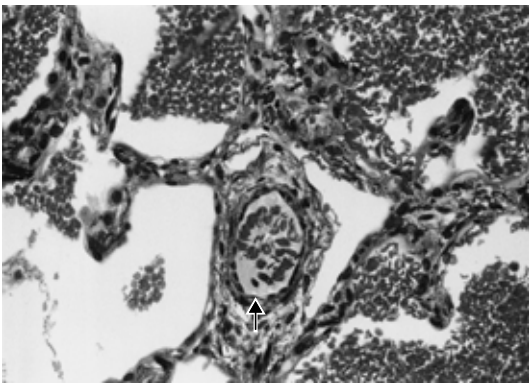


図3 b 症例2の末梢肺小動脈および肺胞の剖検所見: 中膜肥厚は退縮した。  
矢印; 退縮した中膜肥厚

僅か2カ月で肺血管内膜病変が急速に悪化したことを示していた。内膜の線維性肥厚が主体でH-E分類<sup>2)</sup>は3度のままであったが、IPVDは1.5から2.0と肺血管閉塞性病変は進行していた。肺生検時、内膜の細胞性肥厚が主体であったが、2カ月後には内膜の線維性肥厚により血管内腔が閉塞し、その末梢の中膜の消退がみられて、いわゆる「絶対的手術不適応」の状態となっていた。症例1の場合は肺小動脈中膜の細胞性肥厚が高度であったため、症例2ほど肺血管病変の進行は急激には起こらず手術までの1カ月間では肺血管病変の進行は緩徐であったが、症例2の場合はむしろ肺小動脈中膜の肥厚が軽度だったために高い肺動脈圧に耐えられず、肺生検から手術までの僅か2カ月という短期

間の内に肺小動脈の血管が非可逆的变化へと進んだものと推察された。また、術前の肺生検の評価では症例1の方がseptitisやmicro-atelectasisの合併のため術後管理に難渋するものと考えられていたため、一見すると逆の結果と思われる点が、肺血管閉塞性病変の病理診断を解釈するときの注意点と考えられた。

完全型心内膜床欠損は、特にDown症候群に合併することが多く<sup>6,7)</sup>、また乳児期早期から肺血管閉塞性病変が進行しやすい。1歳未満であっても6カ月を超えると肺小動脈の内膜の線維性肥厚が急速に進行し手術適応が無くなる例が報告されている<sup>9)</sup>。平均2歳の完全型心内膜床欠損を含む60人の先天性心疾患患児で肺生検を行った結果では、その50%がH-E分類で3度以上(完全型心内膜床欠損は25人中11人)であった。H-E分類3度の18人中11人、H-E分類4度の9人中8人で肺血管抵抗が7単位・m<sup>2</sup>を超えており<sup>9)</sup>、Rpが7単位・m<sup>2</sup>以上とH-E分類4度との間に相関があるとも言われている<sup>1)</sup>。そのような観点から、Rpが7単位・m<sup>2</sup>を超えている完全型心内膜床欠損の場合には肺血管閉塞性病変の存在の可能性を考慮して、肺生検を含めて治療計画を立てるのがよいと思われる。またDown症候群の場合、肺血管閉塞性病変以外にPPHN(persistent pulmonary hypertension of the newborn)、interstitial emphysema、肺小動脈のhypoplasiaなどを合併し、完全型心内膜床欠損の予後をさらに悪化させるという報告や<sup>3)</sup>、Down症候群を合併した完全型心内膜床欠損では術後の2年生存率が77%に対しDown症候群非合併例では100%との報告もみられる<sup>10)</sup>。

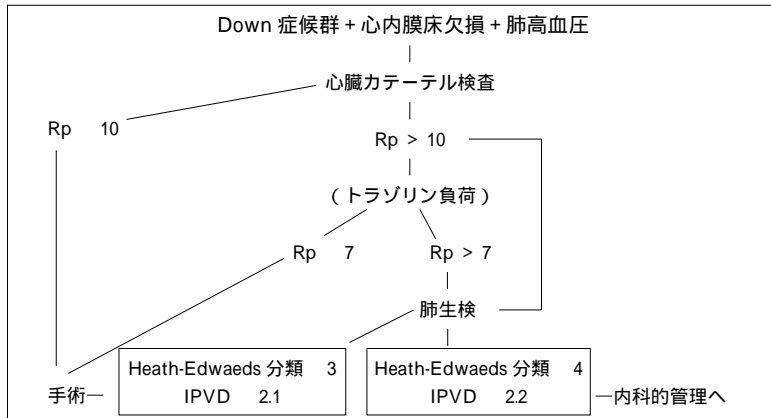
我々のDown症候群を伴った完全型心内膜床欠損に対する方針は表2に示すように、肺閉塞性病変が進行する前の乳児早期に心カテーテル検査を行い(できれば6カ月未満)、肺血管抵抗が10単位・m<sup>2</sup>以上の場合には肺生検を行い手術適応を決定する。肺血管抵抗が7単位・m<sup>2</sup>以上10単位・m<sup>2</sup>未満は、心臓カテーテル検査時にトラゾリン負荷を行い、肺血管抵抗が7単位・m<sup>2</sup>以下にすれば手術適応と判定する。また、症例2の教訓から、肺生検の結果で手術適応ありと判断されたなら、可及的速やかに手術を実施することが肝要と考えられた。

## 結 語

(1) 肺生検で手術適応を決定したDown症候群を伴う完全型心内膜床欠損の2例を報告した。

(2) 肺血管抵抗が高い症例では、心臓カテーテル検

表2 治療方針



査による血行動態評価に加え肺生検による手術適応の評価が有用である。

(3) Down 症候群に伴う完全型心内膜床欠損では、乳児期早期から高度の肺血管閉塞性病変を合併しやすいため早期(生後6カ月未満)の心臓カテーテル検査及び手術治療が求められる。

稿を終えるにあたり、肺生検標本の連続切片の精査と判定を快くひきうけて頂いた公立刈田総合病院循環器科、八巻重雄先生に心より感謝いたします。

文 献

- 1) Frescura C, Thiene G, Franceschi E, Talenti E, Mazzucco A : Pulmonary vascular disease in infants with complete atrioventricular septal defect . : Int J Cardiol 1987 ; 15 : 91 100
- 2) Heath D, Edwards J : The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease . Circulation 1958 ; 18 : 533 547
- 3) 八巻重雄, 香川 謙, 石沢栄次, 鈴木康之, 佐藤茂之, 加畑 治, 堀内藤吾 : 肺高血圧性先天性心疾患における肺生検の意義と診断 . 胸部外科 1981 ; 34 : 252 257
- 4) 里見元義 : 心臓超音波診断アトラス 小児・胎児編 . ベクトル・コア, 1991 : 31
- 5) Yamaki S, Yasui H, Kado H, Yonenaga K, Nakamura Y, Kikuchi T, Ajiki H, Tsunemoto M, Mohri

H : Pulmonary vascular disease and operative indications in complete atrioventricular canal defect in early infancy. J Thorac Cardiovasc Surg 1993 ; 106 : 398 405

- 6) Zittergruen MM, Murray JC, Lauer RM, Burns TL, Sheffield VC : Molecular analysis of nondisjunction in Down syndrome patients with and without atrioventricular septal defects. Circulation 1995 ; 92 : 2803 2810
- 7) Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW : Congenital cardiovascular malformation associated with chromosome abnormalities. J Pediatr 1989 ; 114 : 79 87
- 8) Newfeld EA, Sher M, Paul MH, Nikaidoh H : Pulmonary vascular disease in complete atrioventricular canal defect. Am J Cardiol 1977 ; 39 : 721 726
- 9) Frescura C, Thiene G, Gagliardi MG, Mazzucco A, Pellegrino PA, Daliento L, Biscanglia S, Carminati M, Gallucci V : Is lung biopsy useful for surgical decision making in congenital heart disease ? : Eur J Cardiothrac Surg 1991 ; 5 : 118 123
- 10) Morris CD, Magilke D, Reller M : Down's syndrome affects results of surgical correction of complete atrioventricular canal defect . : Pediatr Cardiol 1992 ; 13 : 80 84

Two Cases of Complete Atrioventricular Canal Defect with Down's Syndrome  
Using Lung Biopsy for Surgical Decision

Yoshihiro Kumita, Gengi Satomi, Satoshi Yasukochi, Yasushi Iwasaki, Yorikazu Harada,  
Takamasa Takeuchi, Katsumasa Morishima and Keizou Ohta  
Divisions of Pediatric Cardiology and Cardiovascular Surgery, Nagano Children's Hospital

We experienced two cases of complete atrioventricular canal defect with Down's syndrome. Case 1 was a four month old boy, case 2 was a five month old girl and the pulmonary vascular resistances were  $12.2 \text{ units} \cdot \text{m}^2$ ,  $15.5 \text{ units} \cdot \text{m}^2$  respectively. The lung biopsy findings of both cases showed within the indication of operation by Yamaki's criteria. Case 1 was operated at five months old and was able to survive, on the other hand case 2 was operated at seven months old and then was died because of irreversible obstructive pulmonary vascular disease. The lung histology at autopsy showed abrupt progress of obstructive pulmonary vascular disease in case 2. In the case of complete atrioventricular canal defect with Down syndrome, obstructive pulmonary vascular disease may progress rapidly comparing with those without Down syndrome. Therefore once the operation was indicated, we think such cases it is better to operate as soon as possible.

---