

心室中隔欠損の膜性部中隔瘤は自然閉鎖の要因となるか？

楊 林海, 富松 宏文, 中澤 誠

Key words :

心室中隔欠損, 自然閉鎖, 膜性部中隔瘤,
心エコー, 短絡孔サイズ

東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器小児科

Is Membranous Septal Aneurysm an Important Factor in Spontaneous Closure of Perimembranous Ventricular Septal Defect?

Linhai Yang, Hirofumi Tomimatsu, and Makoto Nakazawa

Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Japan

Purpose: The purpose of this study was to evaluate the role of membranous septal aneurysm (MSA) in spontaneous closure of membranous ventricular septal defect (VSD).**Methods:** We reviewed 218 patients diagnosed with isolated membranous VSD by two-dimensional echocardiography in our hospital between 1985-1989. The initial evaluation was made at a median age of 12 years (range, 0 to 34 years, mainly over 5 years). The median follow-up period was 110 months (range 9-210 months). Patients were separated into two groups: one group of patients in whom MSA was observed in association with VSD and the other group in whom MSA was not present. Among 218 patients, 114 patients were examined with color Doppler echocardiography, and, in those patients, we measured the minimum size of shunt signal across the VSD, designated as shunt size.**Results:** Among all patients, MSA was present in 156 (71.6%) and absent in 62 (28.4%). VSD closed spontaneously in 13.5% of the patients with MSA and in 14.5% of those without MSA. There was no significant difference in the incidence of spontaneous closure of VSD between the groups with and without MSA, nor was there any significant difference in the age of spontaneous closure of VSD between the two groups. Patients with smaller shunt size had a higher incidence of spontaneous closure. VSD with a shunt size < 3 mm closed spontaneously in 26.3% of patients. No spontaneous closure was observed in patients with a shunt size ≥ 7 mm.**Conclusions:** MSA is not the main factor in the spontaneous closure of membranous VSD.

要 旨

背 景: 心室中隔欠損 (VSD) の自然閉鎖はよく知られているが, 膜性部中隔瘤 (MSA) が存在しても自然閉鎖しない例が多く存在する。**目 的:** VSDの自然閉鎖とMSAとの関連, および短絡孔のサイズとの関連を明らかにすること。**対象と方法:** 1985~1989年の5年間に心エコー検査を施行され, 膜性部VSDと診断されその後経過が追跡できた218例。初回検査時の平均年齢は0~34歳 (中央値12歳, 12 ± 8 歳 (平均値 ± 標準偏差)) であった。MSAの有無, 短絡孔のサイズ (カラー Doppler法にて) と自然閉鎖の有無を検討した。観察期間は9~210カ月 (中央値110カ月, 103 ± 64) であった。**結 果:** 218例中, MSAは156例 (71.6%), 自然閉鎖は30例 (13.8%) に認めた。MSA陽性の156例中閉鎖21例 (13.5%), MSA陰性の62例中閉鎖9例 (14.5%) で有意差はなかった。短絡孔のサイズが3mm未満の19例中5例 (26.3%) が閉鎖し, 7mm以上では閉鎖がなかった。**結 論:** 乳幼児期を過ぎた症例での膜性部VSDはMSAと自然閉鎖との因果関係は明らかではない。短絡孔のサイズの小さいものほど高頻度に閉鎖した。

平成15年3月12日受付

別刷請求先: 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

平成15年9月29日受理

東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器小児科 富松 宏文

緒 言

心室中隔欠損 (ventricular septal defect : VSD) の自然閉鎖率は、それぞれの研究で対象と観察期間などが異なり、頻度に大きな差がある(14~90%)^{7,8)}。VSDの自然閉鎖のメカニズムには、今まで、膜性部中隔瘤 (membranous septal aneurysm : MSA) が重要な役割を果たしており、自然閉鎖の一つの過程として出現すると考えられてきた^{7,8)}。一方、日常臨床では、MSAが存在しても自然閉鎖しない例も多数経験してきた。そこで今回、VSDの自然閉鎖と、MSAおよび短絡孔のサイズとの関連を明らかにすることを目的として、後方視的研究を行った。

対象と方法

1. 対象

1985年から1989年までの5年間に当院で、1回目の断層心エコー(2DE)検査を受け膜性部VSDと診断され、その後手術を行わずに内科的に経過観察を受けた218例である。VSDの自然閉鎖にほとんど影響しないと考えられる合併症の12例も含めた(Table 1)。他の複合奇形に合併している症例は除外した。また、これらの中には投薬治療を必要とするような心不全症状を呈したものは含まれていない。218例中男性99例、女性119例であった。

初回の心エコー検査時の年齢は0~34歳(中央値12歳, 12 ± 8 歳(平均値 \pm 標準偏差))であった。そのうち、3歳以下24例(11.1%)、12歳以上115例(52.8%)であった。最終検査時の年齢は2~46歳(中央値20歳, 21 ± 8 歳)、観察期間は0.8~17.5年(中央値9年, 8.6 ± 5.3 年)であった。

2. 方法

初回検査時の心エコー記録のビデオテープからMSAの有無を観察した。カラードブラ法が施行された114例では心室間を通過する短絡血流のジェット的最小径を短絡孔のサイズとした。この計測方法では実際の短絡孔よりも大きく計測される欠点がある。しかし、断層法での計測ではドロップアウトなどにより短絡孔の辺縁の同定が困難なことが多いため、今回はカラードブラ法でのジェットの径を計測した。

欠損孔閉鎖の診断は、心エコーで短絡血流が消失した例とした。

統計学的検討にはMann-WhitneyのU検定、Kruskal-Wallisの検定、Fisherの直接法、Kaplan-Meier法およびWilcoxon検定を用い、有意水準は5%とした。

Table 1 Associated cardiovascular malformations

	No. of cases
VSD isolated	206
VSD associated with	
Patent foramen ovale	3
Patent ductus arteriosus (small)	2
Partial anomalous pulmonary venous drainage	1
Tricuspid insufficiency	1
Mitral prolapse	1
Pulmonary hypertension(mild)	4
Subtotal	12
Total	218

Table 2 MSA to age at first examination

Age (in years)	Observed VSDs N	MSA	
		N	%
1	16	11	68.8
1~3	8	7	87.5
3~5	17	15	88.2
5~14	88	62	70.5
14~20	48	34	70.8
>20	41	27	65.9
Total	218	156	71.6

結 果

1. MSAと自然閉鎖

218例中30例に自然閉鎖をみた。初回検査時にMSAは156例に認められ、このうち21例(13.5%)で自然閉鎖が確認された。MSAが認められなかった62例中では自然閉鎖は9例(14.5%)に認められた。この両者には統計学的に有意差はなかった。

一方、MSAの有無による自然閉鎖の頻度についてみると、自然閉鎖した30例中MSAは21例(70.0%)に認められたが、自然閉鎖しなかった188例でも135例(71.8%)にMSAが認められ、これも両者間に有意差はなかった。

2. MSAと年齢 (Table 2)

MSAの認められた例は0歳から34歳までほぼ均等に分布していた。

3. MSAと年齢経過による自然閉鎖

MSA有無の診断例での年齢分布が異なっていれば、

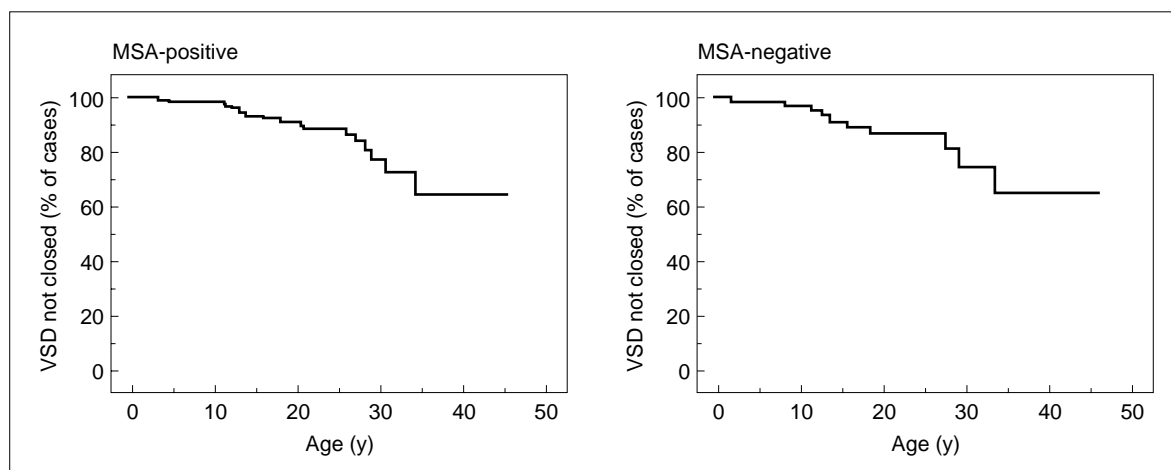


Fig. 1 MSA to age at spontaneous closure.
Results show a similar trend with increasing age in MSA-positive and MSA-negative membranous VSD.

自然閉鎖率に影響すると考えられる。そこで、自然閉鎖をエンドポイントとして年齢経過による非閉鎖率をみた (Fig. 1)。今回の研究対象が当科外来で心エコー検査を受けた例に限られているので、自然閉鎖カーブが既知のものとは明らかに異なるが、MSAの有無による非閉鎖率に有意差はなく、診断時の年齢による影響はなかった。

4. MSAの有無と短絡孔の大きさ

カラードプラエコー法で短絡孔のサイズが計測できた114例のみについて検討した。各サイズごとのMSAの陽性率についてみると、3mm未満：42.1%、3~4.9mm：68.3%、5~6.0mm：74.3%、7mm以上：63.2%で、短絡孔が3mm未満の小さいものでは他の群に比べMSAが有意に少なかった ($p < 0.05$) (Table 3)。

5. 短絡孔のサイズと自然閉鎖率

初回検査時の年齢を横軸、短絡孔のサイズを縦軸として、自然閉鎖の有無を表した (Fig. 2)。その結果、自然閉鎖したのはサイズが7mm以下、年齢が21歳以下であった。

短絡孔のサイズ別の自然閉鎖率の関係はTable 4のごとく、3mm未満では19例中で5例 (26.3%)、3~4.9mmでは45例中で8例 (17.8%)、5~6.9mmでは35例中で3例 (8.6%) に自然閉鎖が認められ、この傾向は統計的に有意であった ($p < 0.05$)。7mmを超えた例では自然閉鎖が認められなかった。

考 案

VSDの自然閉鎖率は観察される患者の年齢、VSDの

Table 3 Size of VSD shunt according to MSA

Size of VSD shunt	Number of patients	MSA	
		N	%
Under 3 mm	19	8	42.1
3 ~ 4.9 mm	41	28	68.3
5 ~ 6.9 mm	35	26	74.3
Over 7 mm	19	12	63.2
Total	114	74	64.9

型、観察期間に関係がある。膜性部VSDの自然閉鎖率について与田ら²⁾の報告によれば239例中88例 (36.8%)、秋場ら⁴⁾の報告では膜性部VSD74例中33例 (44.6%) が生後2カ月から10歳の間に自然閉鎖した。Turnerら⁹⁾は6年あまり追跡した14例の小さな膜性部VSD中8例が自然閉鎖したが、中等以上のものは手術閉鎖の必要があると述べた。教科書的にも、小欠損では75~80%、あるいは80~90%の頻度で自然閉鎖がみられると記されている^{5,6)}。われわれの施設では、初回受診時には心エコー検査が必ずしもルーチン検査として行われていないことから、今回の研究対象では、初回受診時の記録ではなくむしろ心雑音の持続から合併症の除外を診断するために記録された症例が多数含まれると思われる。その結果、乳幼児が少なく、年長児と成人が多かった。したがって、自然閉鎖の頻度は観察期間が長いにもかかわらず、従来の報告より低い結果となった。

一般的に膜性部VSDの場合は周囲からの線維性組織の増殖、または三尖弁の一部が欠損孔を覆う形にな

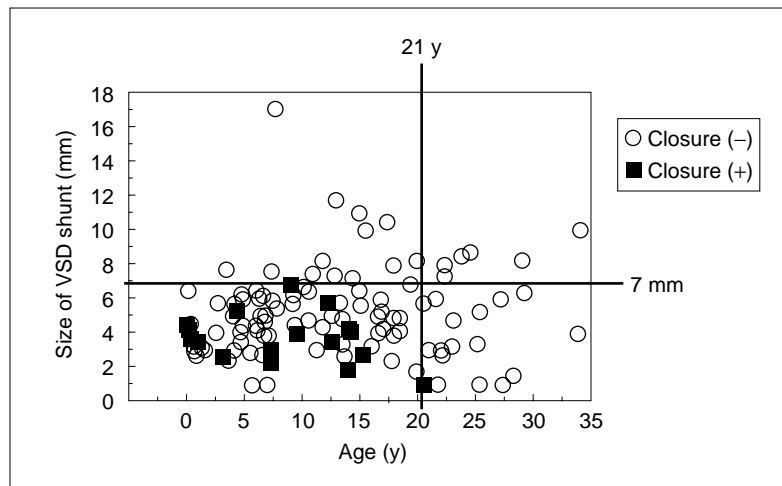


Fig. 2 Size of VSD shunt according to spontaneous closure. No spontaneous closure was noted in 30 patients over 21 years of age at first examination or in those with a VSD shunt over 7 mm.

り、これらがMSAとなって次第に欠損孔が縮小して閉鎖すると考えられている^{10,11)}。このMSAはいわゆるポーチ形成 (pouch formation of the septal leaflet : PSL) としてMSAを含めてあり、PSLあるいはMSAを伴って自然閉鎖した剖検の報告があった¹²⁻¹⁴⁾。しかし、これらの剖検の報告はMSAを伴う症例全体を正確には反映しなかった。広瀬も¹⁵⁾、VSDの自然閉鎖を追跡する中で、閉鎖前にMSAは必ずしもとらえられず、閉鎖していないVSDでMSAを伴う例では観察中自然閉鎖を来した例はなかったと言及した。今回の研究は、対象症例数が従来のもより多く、その多数にMSAを伴った膜性部VSD症例を長期間にわたって経過観察したもののだが、その自然閉鎖はMSAの有無と関係がなかった。

いわゆるPSLの形成される時期については、広瀬によれば¹⁵⁾、軽症膜性部VSDでは、最小年齢は生後11日で生後1カ月以内の30例には全例に存在した。中等症膜性部VSDでは軽症例より少し遅れ、生後1カ月以降でみられ、大きな膜性部VSDではPSLはみられなかったという。いわゆるMSAについては、Mall¹⁶⁾とLev¹⁷⁾により、先天性、つまり中隔発育の過程において異常が生じMSAを形成するという説が出されている。われわれの検討には比較的大きな解剖学的欠損孔のVSDでもMSAを伴っている例があるのは、上の著者の結果と違うが、その機序を説明するデータはない。MSAは自然閉鎖の過程というより、むしろ膜性部VSDの一つの型とも考えられる。MSAが存在する臨床意義として、広瀬はMSAを有する膜性部VSDでは肺高血圧はなく、VSDの軽症化に関与していると述べている¹¹⁾。今回の研究対象には確かに肺高血圧を合併した例はない。本当に

Table 4 Size of VSD shunt according to spontaneous closure

Size of VSD shunt	Number of patients	Spontaneous closure	
		N	%
Under 3 mm	19	5	26.3
3 ~ 4.9 mm	41	8	19.5
5 ~ 6.9 mm	35	3	8.6
Over 7 mm	19	0	0
Total	114	16	14

MSAが自然閉鎖に関与しないかについてはさらなる長期の観察が必要であろう。

短絡孔のサイズと自然閉鎖の関連についてはすでに報告がある^{3,4)}。今回われわれの検討ではカラードブラ法でのカラーシグナルの最小径を短絡孔のサイズとしたため、実際に血流が通過する径よりは過大評価している可能性があるにもかかわらず、すでに報告されている他の著者とほぼ一致する。今回の結果で興味深いのは、3mm未満のサイズではMSAの頻度が低い傾向にあったにもかかわらず、自然閉鎖が高率であった。このような例では、短絡孔のサイズが自然閉鎖に大きな影響を及ぼすが、MSAの役割は低いことが示唆される。また、MSAがなく自然閉鎖した症例では、過去に短絡が存在していたことの予備知識がなければ、全く健常人のエコー所見と違いはない。

今回の研究の問題点と限界としては、対象とした症例の年齢の幅が大きく、特に自然閉鎖が多くみられる乳幼児症例が少なく、初回エコー検査までに自然閉

鎖した症例が対象から外れてしまっていること、短絡孔のサイズをカラードブラ法で計測したため、実際の短絡孔より大きく計測されてしまい、かつ超音波の透過性やカラードブラの設定などにより、誤差が大きくなっている可能性があること、短絡孔のサイズを絶対値としてみたため、体格による補正がなされていないこと、および短絡孔の形態を無視し、1断面での径で示していること、などさまざまな点が挙げられる。しかし、乳幼児期を過ぎたような症例ではMSAが存在しても必ずしも自然閉鎖の頻度が高いということはなく、むしろ短絡孔のサイズが自然閉鎖の大きな要因であることが推測された。

結 語

今回の研究では乳幼児期を過ぎた症例においては膜性部VSDに合併するMSAの有無により、自然閉鎖率に有意差はなく、膜性部VSDの自然閉鎖とMSAとの間には因果関係は認められなかった。

本論文の要旨は日本小児循環器学会第5回成人先天性心疾患研究会(東京)において報告した。

【参考文献】

- 1) Yokoyama M, Takao A, Sakakibara S: Natural history and surgical indications of ventricular septal defect. *Am Heart J* 1970; 80: 597-605
- 2) Corone P, Doyon F, Gaudeau S, et al: Natural history of ventricular septal defect. A study involving 790 cases. *Circulation* 1977; 55: 908-915
- 3) 与田仁志, 土谷之紀, 杉本久和, ほか: 当センターにおける単純心室中隔欠損の発生頻度, 欠損部位別頻度および自然閉鎖について. *日小循誌* 1990; 5: 423-429
- 4) 秋場伴晴, 鈴木 浩, 田邊さおり, ほか: 心室中隔欠損単独の自然歴. *小児科臨床* 2001; 54: 959-962
- 5) Mcdaniel NL, Gutgesell HP: Ventricular septal defects, in Allen HD, Clark EB, Gutgesell HP, et al (eds): *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents* 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp636-651
- 6) Tynan MR, Anderson RH: Ventricular septal defect, in Anderson RH, Baker EJ, McCartney RF, et al (eds): *Paediatric Cardiology* 2nd ed. London, Churchill Livingstone, 2002, pp983-1014
- 7) Ramaciotti C, Keren A, Silverman NH: Importance of (perimembranous) ventricular septal aneurysms in the natural history of isolated perimembranous ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1986; 57: 268-272
- 8) Beerman LB, Park SC, Fischer DR, et al: Ventricular septal defect associated with aneurysm of the membranous septum. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 118-123
- 9) Turner SW, Hunter S, Wyllie JP: The natural history of ventricular septal defects. *Arch Dis Child* 1999; 81: 413-416
- 10) Anderson RH, McCartney FJ, Shinebourne EA, et al (eds): *Ventricular septal defect*, in *Paediatric Cardiology*, Churchill Livingstone Edinburgh, 1987, pp615-642
- 11) 門間和夫: 心室中隔欠損. 高尾篤良, 門間和夫, 中澤誠, ほか編: *臨床発達心臓病学*, 改訂第3版. 東京, 中外医学社, 2001, pp455-463
- 12) Majka M, Ryan J, Bondy DC: Spontaneous repair of a ventricular septal defect. *Canad Med Ass J* 1960; 82: 317
- 13) Simmons RL, Moller JH, Edwards JE: Anatomic evidence for spontaneous closure of ventricular septal defect. *Circulation* 1966; 34: 38-45
- 14) Snider AR, Silverman NH, Schiller NB, et al: Echocardiographic evaluation of ventricular septal aneurysms. *Circulation* 1979; 59: 920-926
- 15) 広瀬 修: 心断層エコー図による小児期膜様部心室中隔欠損の臨床的観察. *日児誌* 1984; 88: 742-748
- 16) Mall FD: Aneurysm of the membranous portion of the ventricular septum projecting into the right atrium. *Anat Rec* 1912; 6: 291
- 17) Lev M, Saphir O: Congenital aneurysm of the membranous septum. *Arch Pathol* 1938; 25: 819