

<Minireview>

先天性肺動脈疾患：胎生期の形態と出生後のリモデリング

(平成12年1月18日受付)

(平成12年3月6日受理)

東京女子医科大学循環器小児科

門間 和夫

key words：先天性肺動脈疾患，肺動脈欠損，肺動脈低形成，肺動脈起始異常

要 旨

先天性肺動脈疾患は生後に動脈管閉鎖と肺高血圧性閉塞病変によるリモデリングを生じる。右肺動脈欠損症は早期の診断と手術により根治が可能である。右肺動脈上行大動脈起始症は早期手術が必要である。両側動脈管を合併する先天性心疾患では、動脈管の肺動脈接続部に狭窄を生じる。肺動脈閉鎖と動脈管開存を合併する先天性心疾患では左右肺動脈の動脈管接続部狭窄を生じる。各種の肺血流減少性チアノーゼ性先天性心疾患では肺動脈低形成が手術の障碍となる。主要体肺側副動脈の多くは肺動脈閉鎖のファロー四徴症に合併し、治療を困難にする。

序

先天性肺動脈疾患には、中心肺動脈又は一側肺動脈の欠損^{1)~3)}、低形成¹⁾、起始異常^{1)~3)}がある。先天性肺動脈疾患の胎生期の形態の記載は乏しいが、胎児エコー法での研究⁴⁾が始まり、実験ではラット胎仔の心奇形の肺動脈について、全身急速凍結法^{5)~8)}で研究されている。先天性肺動脈疾患は生後に動脈管収縮⁹⁾や肺血管閉塞病変¹⁰⁾によるリモデリングを生じ、Rudolph¹¹⁾が強調するごとく、その経時的変化の理解は臨床上重要である。先天性肺動脈疾患全般については既に成書^{1)~3)}の記載があるので、ここでは主に胎生期の形態と出生後のリモデリングについての最近の知見を述べる。なお先天性肺動脈疾患の発生では、図1に示すような肺動脈と動脈管の発生と神経提細胞の役割が重要である¹²⁾。心血管系の発生上の神経提細胞の役割(図1)は、背側の神経管から腹側に遊走して動脈幹と6対の大動脈弓に分布し、分化して中膜細胞になる役割である。その機能不全により、大動脈肺動脈中隔の形成異常(総動脈幹症、ファロー四徴症)、大動脈弓の残遺と退縮の異常(右大動脈弓、大動脈弓離断)、動脈管の

奇形(動脈管の欠損)、肺動脈の奇形(肺動脈の近位部欠損)を生じる¹²⁾。

1. 一側肺動脈の欠損

他の先天性心疾患を合併しない右肺動脈欠損(図2)¹³⁾は稀な疾患で、東京女子医科大学心研で過去30年間に3例を経験した。いずれも胎生期には右肺動脈が右無名動脈起始の動脈管に接続し、生後動脈管の閉鎖により血流が無くなり、肺門部から肺内には内径2~3mmの細い肺動脈が開存していた。従って正確な名は右肺動脈近位部欠損であり、両側動脈管により生じている。本症の20%は乳児期に左肺動脈の高度の高血圧を生じる。女子医大心研の第1例は左肺動脈収縮期圧が140mmHgに上昇し、5カ月で死亡した¹³⁾。4歳で左肺動脈収縮期圧が40mmHgの例は右肺動脈にmodified BT短絡手術を行った後に肺動脈再建手術を行ったが、術後の左右肺動脈血流比は97対3で、右肺血流は肺動脈の低形成により少なかった¹⁴⁾。5カ月の例は1回の肺動脈再建手術により左右肺血流比は40対60になり、満足すべき結果であった。従ってこの疾患は早期診断と早期手術により根治が可能である。

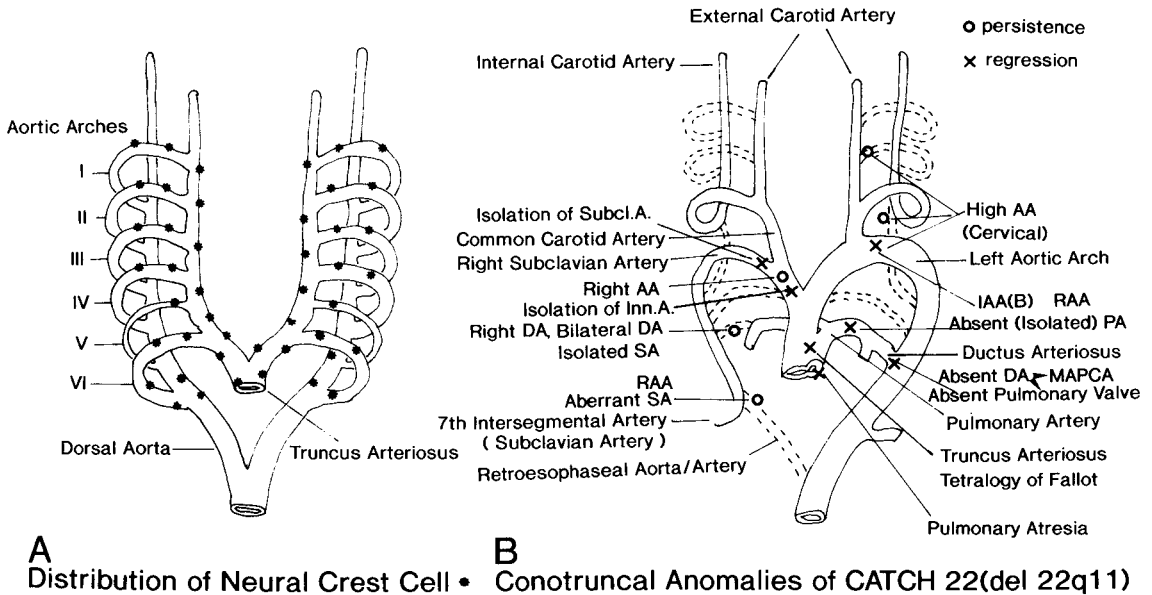
2. 右肺動脈上行大動脈起始³⁾

本疾患は通常心内奇形を合併せず、しばしば動脈管開存と肺高血圧を合併する。右肺動脈圧は大動脈圧に

別刷請求先：(〒162 8666) 東京都新宿区河田町 8 1

東京女子医科大学循環器小児科

門間 和夫



A Distribution of Neural Crest Cell • **B** Conotruncal Anomalies of CATCH 22(del 22q11)

図1 心臓,大動脈,肺動脈,動脈管の発生と神経提細胞.肺動脈幹,左右肺動脈近側,動脈管が第6弓から由来する.文献12より許可を得て引用.

図1 8の略語. A : artery. AA (AoA) : aortic arch. BCA : brachiocephalic artery. DA : ductus arteriosus. DAo : descending aorta. E : esophagus. I : inferior. IAA : interrupted aortic arch. IVC : inferior vena cava. L : left. LA : left atrium. LPA : left pulmonary artery. LPDA : left patent ductus arteriosus. LPVW : left pulmonary vein wedge. MAPCA : major aortopulmonary collateral artery. P : posterior. PA : pulmonary artery. PDA : patent ductus arteriosus. PS : pulmonary stenosis. PV : pulmonary valve. PV : pulmonay vein. R : right. RA : right atrium. RPA : right pulmonary artery. RPDA : right patent ductus arteriosus. S : superior. SA : subclavian artery. ToF : tetralogy of Fallot.

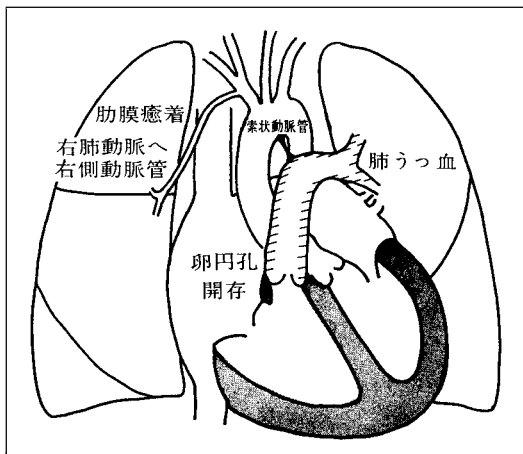


図2 心内奇形を合併しない右肺動脈近位部欠損.文献13より許可を得て引用.

等しく,右肺の肺血管閉塞病変の進行は速やかである.この疾患では右肺動脈の血流量をFick法で測定出来ないで,手術前には右肺の血管抵抗が測れない.従ってこの疾患は乳児期早期に診断し手術すべきである.1歳以後の症例は左肺の血管抵抗が低い場合のみ手術適応がある.

3. 総動脈幹症

肺動脈が総動脈幹から起始する. van Praagh AI, AII, AIII型に分類される³⁾. AI, AII型では肺高血圧が合併し,乳児期以後は肺血管閉塞病変が進む. AIII型では肺動脈の1本のみ総動脈幹から起始し,他側の肺動脈は動脈管または主要体肺側副動脈に接続する. AIII型で肺動脈が主要体肺側副動脈に接続する型は染色体22q11欠失症に合併する¹⁵⁾. 動脈管は大動脈弓下面から起始し,乳児期以後肺動脈接続部で収縮し

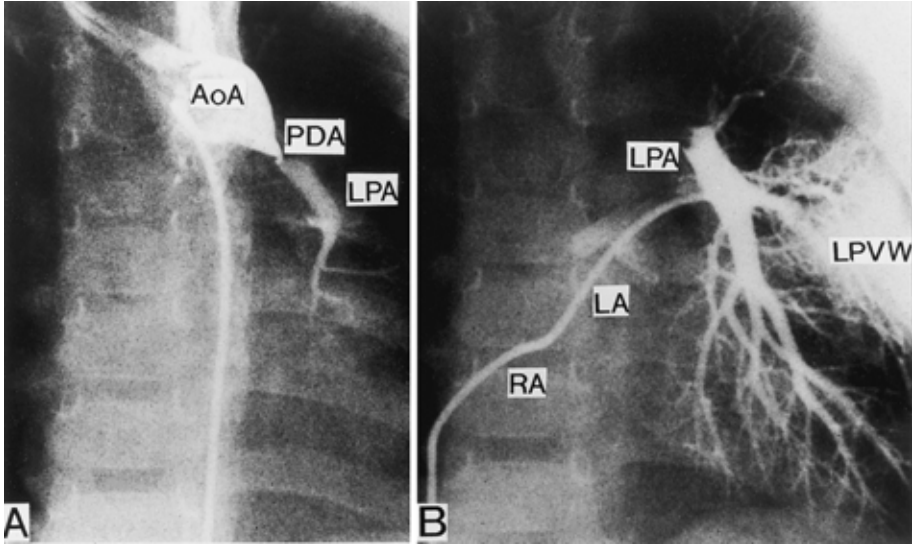


図3 AIII型の総動脈幹症 .3歳の男児 .右肺動脈は総動脈幹起始,左肺動脈は閉じかけの動脈管開存から起始する .

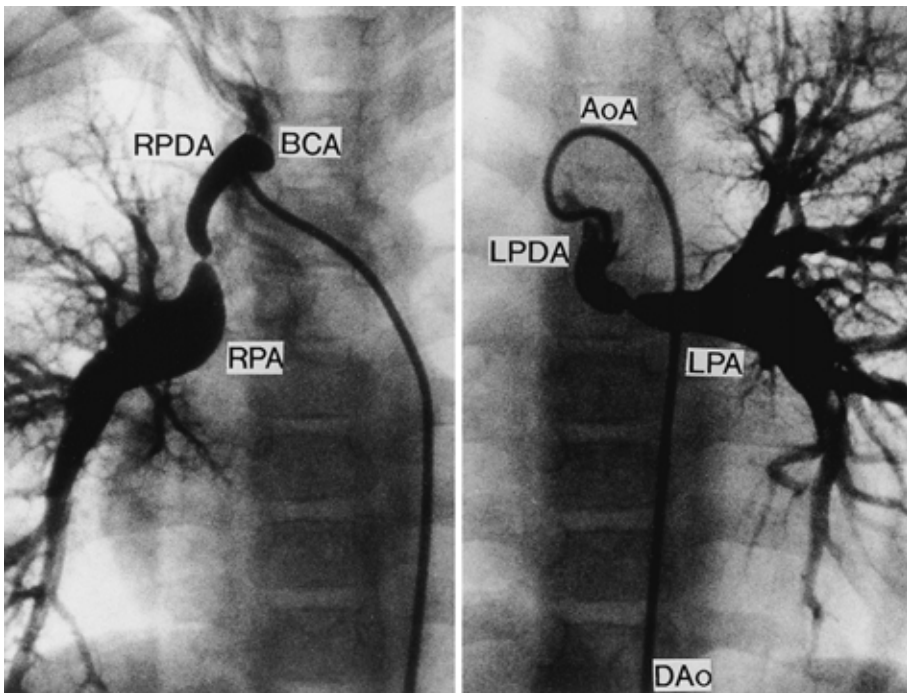


図4 5歳の女児 .無脾症候群,単心室,肺動脈閉鎖,両側動脈管,肺動脈起始部狭窄 .

て,狭窄乃至閉鎖を生じる(図3).

4. 両側動脈管

肺動脈閉鎖を伴う無脾症候群¹⁶⁾やファロー四徴症¹⁷⁾

に両側動脈管¹⁸⁾が合併することがある .この場合,動脈管の1本は大動脈弓下面から起始し,他側の動脈管は腕頭動脈(無名動脈)から起始する(図4) .発生上は

両者とも第6弓である(図1)．両側動脈管と肺動脈の接続部は角度を作らず、円弧を描くのが特徴である．左右肺動脈の間は完全に離断している．胎生期には腕頭動脈から起始する動脈管は肺動脈に狭窄無しに接続する¹⁹⁾．生後に動脈管は収縮して肺動脈接続部に限局性の狭窄を生じる(図4)．腕頭動脈から起始する動脈管が閉鎖した後、その起始部に憩室が残るので、造影

で動脈管の存在したことが証明される¹³⁾．大動脈弓下面から起始する動脈管が閉鎖した後、僅かな突出が残ることがある¹⁷⁾．

5. 動脈管を伴う肺動脈閉鎖の肺動脈

ファロー四徴症など各種先天性心疾患に肺動脈閉鎖が合併する場合、胎生期には通常動脈管が肺動脈へ接続し、主肺動脈と肺動脈弁は様々な程度に低形成である¹⁾．胎生期心エコー図の観察から、はじめ肺動脈狭窄であった症例が途中で肺動脈閉鎖に移行すること^{4,20)}、肺動脈狭窄が閉鎖に移行すると、主肺動脈の成長が止まること^{4,17)}が明らかになった．従って生後に閉鎖した肺動脈弁と主肺動脈の低形成が軽い症例は胎生期の後期に閉鎖したと推定される．逆に主肺動脈のほとんど無い症例は胎生期の早期に狭窄が閉鎖に移行したと推定される．

この組み合わせの動脈管は生後の収縮が正常より遅れることが多い．生後数週乃至数カ月で造影検査を行うと、動脈管の肺動脈への接続部と左右肺動脈の動脈管接続部に狭窄が生じている⁹⁾(図5)．この種の動脈管を選択的に造影する目的ではS字状のカテーテルを用いる²¹⁾．左右肺動脈の狭窄はこの部位に動脈管組織が分布し、生後に収縮するためである²²⁾．この狭窄はしばしば数年で完全に閉鎖する⁹⁾(図6)．完全閉鎖は動脈管と右肺動脈の接続部に生じやすく、この部位

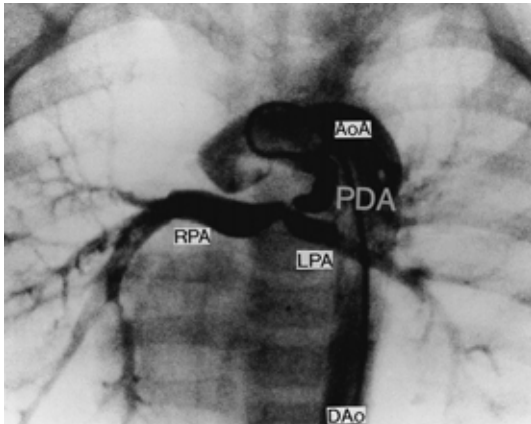


図5 2歳の男児．多脾症候群，単心室，肺動脈閉鎖，動脈管開存．S字状のカテーテルで造影．左右肺動脈の起始部に狭窄がある．

NATURAL HISTORY OF JUXTADUCTAL LPA STENOSIS IN PULMONARY ATRESIA (n=21)

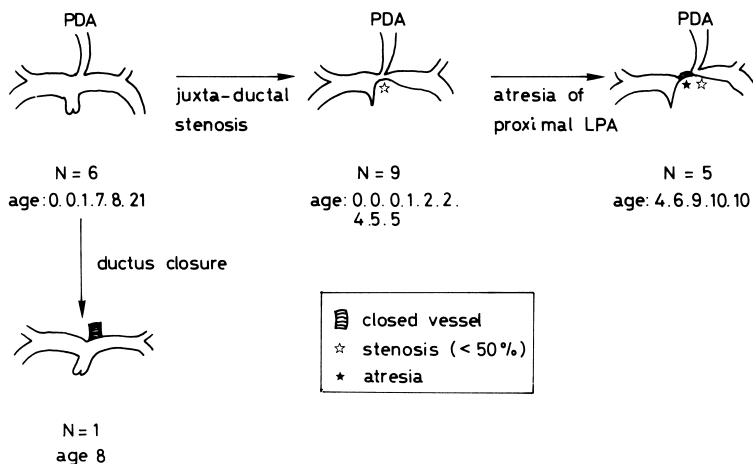


図6 各種肺動脈閉鎖，動脈管開存の肺動脈接続部の狭窄．文献9より許可を得て引用．

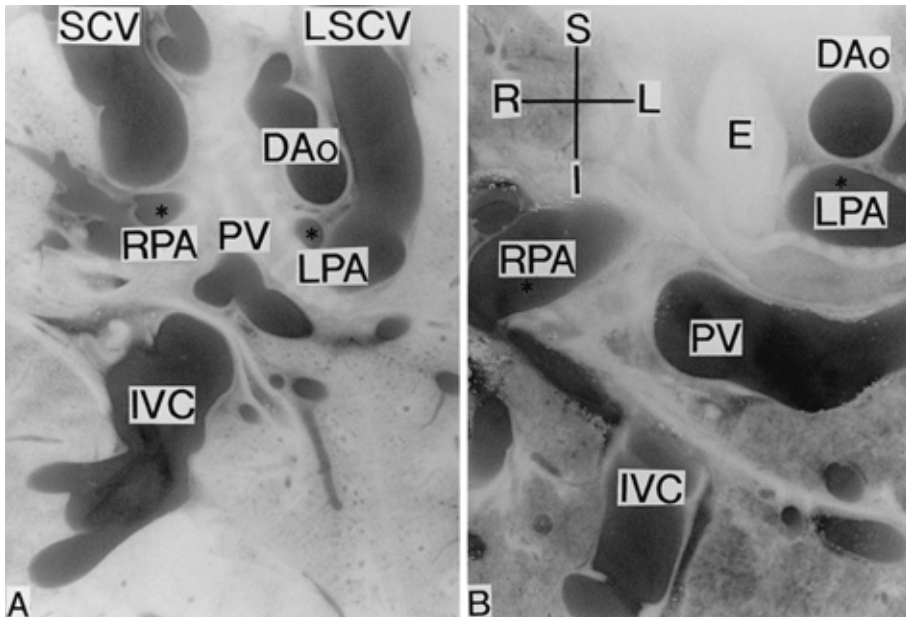


図7 ラット胎仔(A)と新生仔(生後4日,B)の肺動脈・前額面断面・肺動脈, 肺静脈とも生後4日で2倍以上に拡大している。

の閉鎖は左側 B-T 短絡手術により促進される²³⁾。肺動脈再建手術の前には肺動脈全体の正確な造影が必要であり, 近側が完全に閉鎖した肺動脈の造影は肺静脈楔入部から行う²⁴⁾(図3)。心房中隔欠損, または卵円孔開存があれば静脈カテーテルを肺静脈楔入部に簡単に挿入出来る。心房中隔に孔が無い場合に肺静脈楔入部からの造影を行うには, Brockenbrough 法よりも動脈カテーテルを逆行性に左室経路で肺静脈楔入部へ入れる方が安全である²⁴⁾。

6. 主要体肺側副動脈 (MAPCA)

この動脈は多くの場合, 肺動脈閉鎖のファロー四徴症に合併するが³⁾, 肺動脈狭窄のファロー四徴症¹⁷⁾, 無脾症候群にも合併する。この動脈の選択的造影を行うと, 80% に細い中心肺動脈が造影されるが, 残り20%では造影されない。その多くは染色体 22q11 欠失症 (CATCN 22) である³⁾。

MAPCA の80% には大動脈から肺内肺動脈へ間に狭窄があり, 肺血流の増加と肺高血圧は防がれている²⁵⁾。しかし20% には狭窄が無く, 肺高血圧が生じている。左右の肺に分布する MAPCA は1~5本であり, その中の1~3本が中心肺動脈に接続する。片肺に動脈管が接続し, 対側の肺のみに MAPCA が分布する例がある。稀に全ての MAPCA が太く, 新生児期に肺高血

圧と呼吸不全, 心不全を生じる重症例がある。

肺動脈閉鎖, MAPCA を伴うファロー四徴症の自然歴は, 生後20~30年まで低酸素症が比較的安定している症例がある一方, 次第に低酸素症が進む例がある。低酸素症が進行する理由は1側肺動脈に動脈管が接続している場合の動脈管の閉鎖, 肺高血圧を合併する MAPCA の閉塞病変の進行, MAPCA の狭窄の進行²⁵⁾ である。

7. 左右肺動脈の低形成

一側肺の低形成では, 低形成側の肺動脈も細く, 先天性心疾患を合併して肺高血圧を合併する。この場合の肺高血圧は乳児期には血管収縮性であるが, 1歳以後には次第に器質的な肺血管閉塞病変が進行する。横隔膜ヘルニアでは肺低形成を合併し, 肺動脈も細い²⁶⁾。横隔膜ヘルニアの手術成績は手術後の肺高血圧のためしばしば不良である。

胎生期の左右肺動脈径は主肺動脈の1/2以下で, 一見生理的な低形成がある(図7)²⁷⁾。これは胎生期の肺血流量が生後の10%以下で, きわめて少ないことによる。正常のラットでは生後4~5日で左右肺動脈径は2倍になり, この左右肺動脈の胎生期の生理的低形成は無くなる。正常のヒト新生児でも左右肺動脈の胎生期の生理的低形成は出生後数週で消失すると思はれる。

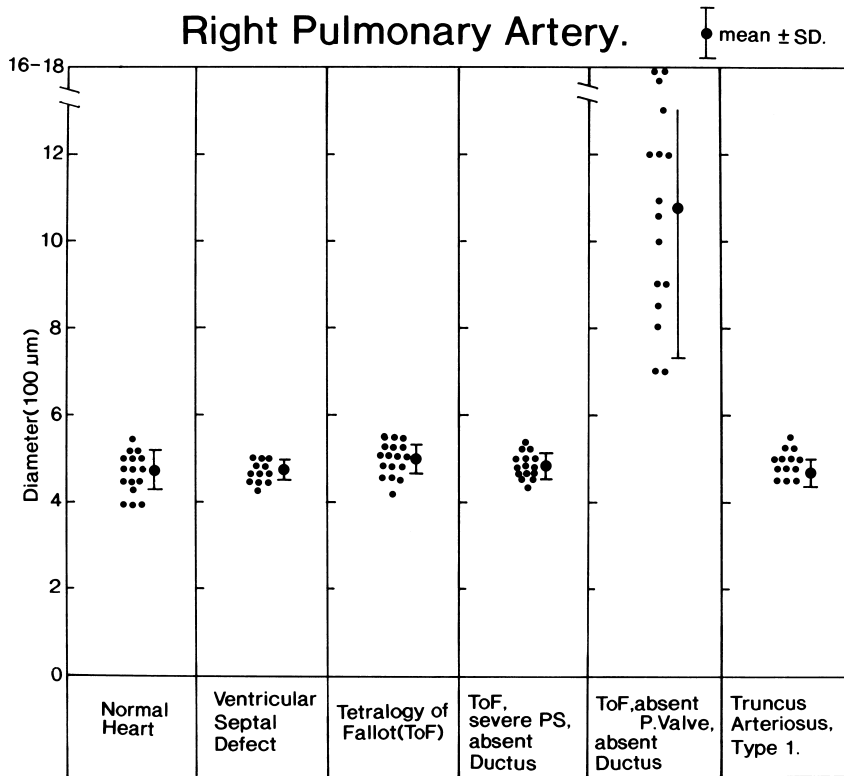


図8 先天性心疾患をもつラット胎子の右肺動脈内径。肺動脈弁欠損のファロー四徴症のみ拡大し、ほかは全て対照と同じ径を有する。文献8より許可を得て引用。

ファロー四徴症，肺動脈閉鎖を合併する単心室などで肺動脈の低形成を合併すると心内修復手術の障碍になる。特にフォンタン手術では肺動脈が十分太いこと，肺血管抵抗が低いことが手術の必須条件である。これらの場合に肺動脈の低形成のおもな理由は生後の肺血流の増加が不十分なためと推定されている。また先天性心疾患の心内修復手術前の肺動脈低形成に対しては，BT短絡手術が行われ，ある程度有効である。しかし短絡手術の効果が少ない症例が有り，特に手術年齢が高い場合は効果が期待出来ない。

臨床では胎生期から出生後までの肺動脈の成長の定量的観察が困難で，生前の肺動脈の低形成の有無については，Hornbergerの報告⁴⁾があるのみである。この報告ではファロー四徴症の胎児エコーの観察で，出生時肺動脈閉鎖の2症例で，胎生期に左右肺動脈の発達に止まったと報告された。この報告は2症例のみの報告で，今後の症例の積み重ねが必要である。一方動物モデルでは臨床例と異なる結果が観察されている。即

ち bis-diamine 投与で生じたラット胎子のファロー四徴症では肺動脈狭窄が高度の場合でも左右の肺動脈の径は対照と同じであった⁸⁾(図8)。従って肺血流減少性先天性心疾患の左右肺動脈低形成が出生前の生理的低形成がより高度であるのか，それとも出生前の生理的低形成が残ったのか，未だ結論が出ていない。

文 献

- 1) Freedom RM, Culham JAG, Moes CAF : Angiocardiography of Congenital Heart Disease. Macmillan, New York, 1984, pp 254-273
- 2) 木全心一，門間和夫，井上康夫：心臓大血管造影。医学書院，東京。1981, pp 217-229
- 3) 高尾篤良，門間和夫，中沢 誠，中西敏雄(編)：臨床発達心臓病学。改訂2版。中外医学社，東京。1997, pp 498-504, 505-511, 528-529, 581-586, 587-588, 614-615, 789-793
- 4) Hornberger LK, Sanders SP, Sahn DJ, Rice MJ, Spevak PJ, Benacerraf BR, McDonald RW, Colan SD : In utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmo-

- nary outflow tract obstruction in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 25 : 739 745
- 5) 門間和夫 : 胎児新生児心臓病学 : 実験から臨床への敷衍 . 日本小児循環器学会雑誌 1995 ; 11 : 612 619
 - 6) Momma K, Ando M, Takao A : Fetal cardiac morphology of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve in the rat. *Circulation* 1990 ; 82 : 1343 1351
 - 7) Momma K, Ando M, Takao A, Miyagawa-Tomita S : Fetal cardiac morphology of truncus arteriosus with or without truncal valve insufficiency in the rat. *Circulation* 1991 ; 84 : 2094 2100
 - 8) Momma K, Ando M, Yoshigi M : Dimensions of the pulmonary arteries in rat fetuses with congenital heart disease. *Cardiol Young* 1994 ; 4 : 291 297
 - 9) Momma K, Takao A, Ando M. et al . : Juxtaductal left pulmonary artery obstruction in pulmonary atresia. *Br Heart J* 1986 ; 55 : 39 44
 - 10) 門間和夫 : 肺高血圧 . 新小児医学大系 10 D . 小児循環器病学 IV. pp 3 24, 1984
 - 11) Rudolph AM : *Congenital Disease of the Heart. Year Book, Chicago, 1974. pp 168 201*
 - 12) Momma K, Matsuoka R, Takao A : Aortic arch anomalies associated with chromosome 22 q 11 deletion(CATCH 22). *Pediatr Cardiol* 1999 ; 20 : 97 102
 - 13) 門間和夫, 高尾篤良, 斉藤正敏 : 心内奇形を伴わない右肺動脈欠損症 . 心臓 1971 ; 3 : 70 77
 - 14) 門間和夫 : 右肺動脈欠損症の成因, 診断, 治療 . 心臓 1999 ; 31 : 27 31
 - 15) Momma K, Ando M, Matsuoka R : Truncus arteriosus associated with chromosome 22 q 11 deletion. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 1067 1071
 - 16) 吉儀雅章, 門間和夫, 他 : 両側動脈管を伴った無脾症候群 . 心臓 1992 ; 24 : 1249 1255
 - 17) Momma K, Kondo C, Ando M, Matsuoka R, Takao A : Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22 q 11 deletion. *Am J Cardiol* 1995 ; 76 : 618 621
 - 18) Freedom RM, Moes CAF, Pelech A, Smallhorn, J, Ravinobitch M, Olley RM, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD : Bilateral ductus arteriosus or remnant in congenital heart disease. An analysis of 27 patients. *Am J Cardiol* 1984 ; 153 : 884
 - 19) Momma K, Ando M : Anomalies of the aortic arch and arterial duct induced by small doses of bis-diamine in fetal rats. *Cardiol Young* 1999 ; 8 : 172 179
 - 20) Allan LD, Crawford DC, Tynan MJ : Pulmonary atresia in prenatal life. *J Am Coll Cardiol* 1986 ; 8 : 1131 1136
 - 21) Momma K, Nakazawa M, Satomi G, Chon Y, Takao A : Pulmonary arteriography through patent ductus arteriosus with preformed catheters. *Catheter Cardiovasc Diag* 1983 ; 9 : 313 319
 - 22) Elzenga NJ, Gittenberger DeGroot AG : The ductus arteriosus and stenosis of the pulmonary arteries in pulmonary atresia. *Int J Cardiol* 1986 ; 11 : 195
 - 23) Momma K, Takao A, Imai Y, Kurosawa H : Obstruction of the central pulmonary artery after shunt operation in patients with pulmonary atresia. *Br Heart J* 1987 ; 57 : 534 542
 - 24) Momma K, Takao A, Shimizu S, Satomi G : Transarterial pulmonary venous wedge arteriography in pulmonary atresia, ventricular septal defect, and intact atrial septum. *Catheter Cardiovasc Diag* 1982 ; 8 : 419 427
 - 25) Haworth SG : Pulmonary vasculature. In Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Tynan M (eds.) : *Paediatric Cardiology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987 pp 123 157
 - 26) Momma K, Ando M, Mori Y, Ito T : Hypoplasia of the lung and heart in fetal rats with diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 1992 ; 7 : 46 52
 - 27) Momma K, Ito T, Mori Y, Yokozawa M : In-situ pulmonary vascular morphology and lung volume in the fetal and neonatal rat. *Early Human Development* 1993 ; 34 : 191 198

Congenital Disease of the Pulmonary Artery : Fetal Morphology and Post-natal Remodeling

Kazuo Momma

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

Congenital anomalies of the pulmonary artery include absence, hypoplasia, and aberrant origin of the pulmonary trunk or one pulmonary artery. After birth, these congenital anomalies undergo remodeling due to closure of the ductus arteriosus and pulmonary vascular obstruction associated with pulmonary hypertension. Absence of the right pulmonary artery can be completely repaired by early diagnosis and early operation. Origin of the right pulmonary artery from the ascending aorta should be repaired in early infancy before the development of the hypertensive pulmonary vascular obstruction. Bilateral ductus arteriosus develops localized stenosis at the junction of the ductus to the pulmonary artery. Congenital heart disease with pulmonary atresia and ductus arteriosus develops juxtaductal stenosis of the pulmonary arteries. Hypoplasia of the pulmonary artery associated with cyanotic congenital heart disease is mainly due to postnatal deficient growth, but prenatal hypoplasia may contribute in some cases. Major aortopulmonary collateral artery is a major factor which makes cardiac repair difficult.
