

総肺静脈還流異常症術後肺静脈狭窄の組織像と 左房 肺静脈吻合部切除術の問題点

(平成 12 年 8 月 7 日受付)

(平成 12 年 12 月 25 日受理)

山梨医科大学第二外科, 小児科*

吉井 新平 保坂 茂 鈴木 章司 大澤 宏 A. サミュエル
高橋 渉 緒方 孝治 加賀重亜喜 多田 祐輔 丹 哲士*
角野 敏恵* 星合美奈子* 杉山 央*

key words: 総肺静脈還流異常症, 肺静脈狭窄, 血管平滑筋, 細胞外マトリックス

要 旨

新生児期の総肺静脈還流異常症 (TAPVC) の術後にはときに難治性の肺静脈狭窄 (PVS) が起きる。我々も 3 例を経験した。第 1 例は手術およびバルーン解除術を試みたが肺高血圧クリーゼにて死亡。第 2 例は左房 総肺静脈吻合部を完全切除し 4 年再発なく経過している。今回報告例は生後 1 日の女児で下心臓型 TAPVC。生後 4 日目に初回手術, 術後 27 日の心エコー上 PVS を確認, 術後 42 日に左房 肺静脈吻合部切除術を行うも術後 42 日より急速に PVS が進行, 再度同様な手術を施行した。しかし術後 30 日で心エコー上 PVS の再々発と診断, 外科的に有効な治療は不可能と判断, 生後 148 日目死亡した。本例では再狭窄症状が約 6 週毎に起こった。狭窄部の病理学的検索から狭窄発生の主体は肺静脈の中膜平滑筋の増殖とこれに伴う細胞外マトリックスの増生であった。本例の術式と経過を報告するとともにその予防法の可能性と術式の問題点について考察する。

はじめに

新生児期の総肺静脈還流異常症 (TAPVC) の術後にはときに難治性の肺静脈狭窄 (PVS) が起きる。一旦 PVS が発生すると外科的に解除できて一時的で, 再発を繰り返し死亡に至ることも多い。我々も過去 3 例を経験した。第 1 例は手術的解除 1 回, および右房, 心房中隔穿刺によるバルーン解除術を 2 回試み, それぞれ術直後の効果はあったが, 結局肺高血圧クリーゼにより死亡した¹⁾。第 2 例は心房内より左房 総肺静脈吻合部を完全切除し, 再発なく 4 年を経過している。第 3 例は 2 例の経験をもとに計 2 回の左房 総肺静脈吻合部完全切除術を行なったが再々発し死亡に至った。本例では肺静脈断端部が殆ど同じ期間をにおいて狭窄してきた。そこで再手術時に採取した狭窄部の組織

像を病理学的に検索したところ, 狭窄発生の機序として示唆に富む所見が得られた。本症例の術式と経過を報告するとともにその予防法の可能性と術式の問題点について考察する。

症 例

【症例】生後 1 日の女児, 生下時体重 3,128 g。

【臨床経過】出生直後よりのチアノーゼと多呼吸を主訴として当院入院, 心エコー検査にて infracardiac type TAPVC と診断, 生後 4 日目, posterior approach にて 6 0 吸収糸にて総肺静脈と左房を連続縫合により吻合した。術後一時肺高血圧があり, 一酸化窒素吸入療法を必要としたが改善, 7 病日人工呼吸器離脱, 以後順調に経過し, 体重も増加した。しかし, 術後 27 日の心エコー所見で PVS の発生が確認された。その後 2 週で急速に進行し多呼吸も出現したため, 術後 42 日に最初の狭窄解除術を行った。

手術所見では初回手術で使用した縫合糸は殆ど吸

別刷請求先: (〒409 3898) 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110

山梨医科大学第二外科 吉井 新平

収, 消失しており, 狭窄は個々の肺静脈の開口部に局限していた. PVS に対する術式の基本は, 総肺静脈と左房の吻合部を含めた左房後壁の一部を切除, 肺静脈断端はそのまま心嚢内に流入したままとした(左房肺静脈吻合部切除術). そのため再手術に際しては癒着剥離を最小限として人工心肺を確立, 心停止, 超低体温循環遮断下に行なった. 左房後壁は粗面となるが, 特に嚴重な抗凝固療法は行なわなかった. 術後, 肺/体血圧比は術前の 1.0 から 0.5 と改善した.

狭窄解除術後は, 狭窄の部位とその所見に鑑み, 再狭窄予防を考慮し, 肺血流量増加を期待して prostaglandin E₁ 製剤の静注, および一酸化窒素吸入療法²⁾を継続し, 過剰な組織増殖反応の抑制を期待して tranilast^{3*)}, 抗血栓性を期待して dipyridamol, さらに prednisolone も使用した.

しかし術後 42 日で再度呼吸数が増加し, その後 10 日に急速に PVS が進行した. そこで第 2 回目の解除術を初回解除術後 58 日目に施行した. 手術所見では初回解除術の所見と同様各肺静脈の開口部は個々に白色の線維性組織により限局性に狭窄しており, 左房後壁も白色線維性の組織にて覆われていた. 左上肺静脈は完全に閉塞していた. 解除術は第 1 回目と同様に行

なったが, 狭窄部切除により右側では右胸腔へ達し, これ以上の肺静脈切除による狭窄解除は不可能であった. 左上肺静脈閉塞部分は心房側より切除を試みたが, 遠位まで閉塞していた. 術後は肺/体血圧比が術前の 1.0 から 0.5 以下へと改善した.

第 2 回目解除術後も初回の解除術後と同様肺血流量増加と狭窄予防として一酸化窒素吸入療法, prostaglandin I₂, tranilast, さらに ozagrel hydrochloride(トロンボキサン合成酵素阻害剤), warfarin potassium も併用したが, 術後 30 日で心エコー上 PVS の再々発と診断, 外科的に有効な治療は不可能と判断, 第 2 回目解除術後 44 日, 生後 148 日目 PVS により死亡した.

本例での初回手術と術後狭窄, および狭窄解除術後の再狭窄の部位をシェーマとして図 1 に示した.

【狭窄部肉眼所見と病理所見】図 2 に第 2 回目の解除術における切除標本を示す. 左の 2 つの円形部分は肺静脈断端の左房流入部で, それぞれ高度に狭窄していた. 左上は閉塞していた左上肺静脈部分の切除部である.

この円形部分の 2 箇所および, 左上肺静脈部分の閉塞部位を中心に組織学的検討を行なった.

2 箇所の円形部分のヘマトキシリンエオジン染色で

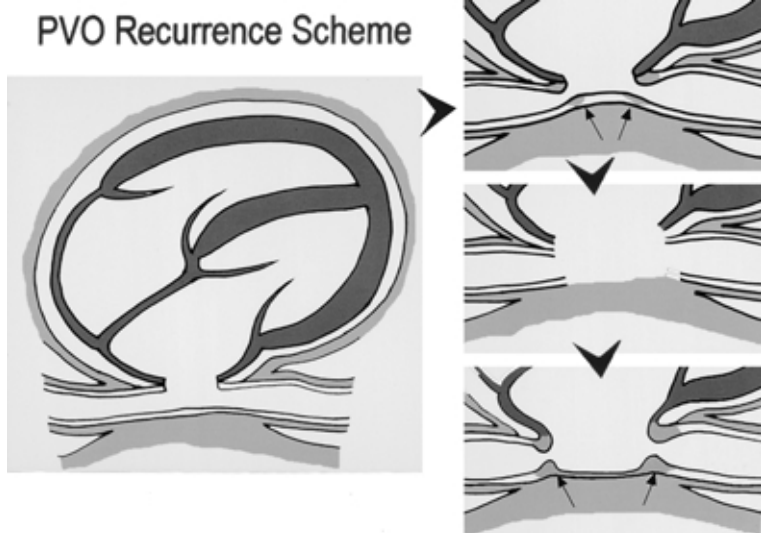


図 1 初回手術と術後狭窄, および狭窄解除術後の再狭窄部位の断面図. 左が初回術後のシェーマ. 術後右上のようにそれぞれの肺静脈の入口部に狭窄が生じた. これに対して右中央のように左房後壁, 肺静脈を切除し, 肺静脈断端をそのままとする術式を取ったが, 右下のように再狭窄をきたした. 本例では再度これら狭窄部を切除した.

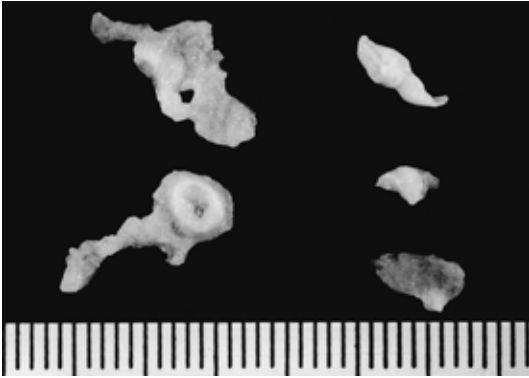


図2 第2回目の解除術における切除標本。左の2つの円形部分は肺静脈断端の左房流入部で、それぞれ高度に狭窄していた。左上は閉塞していた左上肺静脈部分の切除部である。

は狭窄の主体は中膜平滑筋の肺静脈断端から内腔への高度な増殖と推定された(図3)。そこでこの確認のため種々な特殊染色を行なった。円形部分の典型的な右上の一部の拡大を示す(図4)。左が内腔側で上から順にヘマトキシリンエオジン染色、マッソントリクローム染色、エラスチカワンギーソン染色、および平滑筋細胞の染色であるHHF-35による染色である。これらの所見から狭窄は平滑筋の増殖および細胞外マトリックス特に膠原線維の蓄積が主体であることが明らかにされた。

一方、左上肺静脈部分も基本的には同様な所見であるが、さらに程度は高度で、肺静脈の壁構造は一部破壊され、高度かつ高密度の膠原線維増生により内腔はほぼ閉塞していた(図5a, b)。

考 察

TAPVC術後のPVSに関しては、その狭窄の部位にもよるが取り得る術式として、①狭窄部切除、内膜縫合、②狭窄部切除、パッチ拡大(心房内、外)、③バルーンによる拡大(単心房例では経静脈のカテーテル法また心房中隔が正常にある場合は開胸下右房心房中隔穿刺法や心停止、直視下拡張)、④ステント留置法などがありうる。

我々は以前の症例の経験から、TAPVC術後のPVSの主因は単に吻合部や縫合糸の問題あるいは吻合形態に起因する問題のみならず、総肺静脈やそれに隣接する肺静脈そのものがなんらかの狭窄を生じる機序を持っている可能性も推定した。従って、これらの複合物を完全切除しない限りは再発する可能性は極めて高

いものと考え、左房肺静脈吻合部の完全切除術を選択した。本術式とコンセプトが同様な術式として最近 sutureless in situ pericardial repair 法が Lacour-Gayet ら⁵⁾により報告されている。すなわち特に右側肺静脈狭窄に対し右側左房切開を行い、左房肺静脈狭窄部分を完全に切除し肺静脈断端と左房を縫合することなく、その双方を覆うように心膜を縫合する方法である。しかし彼らも左肺静脈狭窄に対しては狭窄部を内側より切開するに留めており、両側に適応可能な術式ではない。類似した方法は Najm らも報告している⁶⁾。

我々の術式の問題点は、①左房後壁を切除する為の心嚢内あるいは胸腔・縦隔や肺実質への出血の危惧、②肺実質まで切開が及んだ場合、術中換気による空気の左房内流入、③肺静脈を切断したままのためのなんらかの機序による肺静脈断端部分の狭窄、④新たな左房壁の一部が粗面となることによる血栓形成の可能性、などであるが、Lacour-Gayet らの方法も同様な問題点は指摘できよう。この点 Najm らは肺静脈の内腔を確保するためとして数箇所を固定する方法をとっており③、④の対策ともなっている可能性がある。

これら多くの問題点は想定されたが、実際個々の肺静脈が狭窄してくるタイプではこれ以上の狭窄解除術式はその時点では考えられず、また以前に経験した症例では同様な術式をとり、現在まで4年以上再発を見ていないこと、再発のサイクルに入った場合の予後が不良であることから本例でも敢えて試みた。しかし本例では危惧された③の問題点が明らかとなった。

すなわち肺静脈の断端部分の狭窄が最も問題であった。この狭窄のメカニズムが正しく理解されなければその予防は成り立たない。我々は肺静脈を通る血流量が多い方が狭窄防止に働き、また動脈壁障害における狭窄機構に類似したメカニズムが肺静脈にも起き得ると推定し、種々な薬物による予防を試みたが結局阻止はできなかった。

本症例での狭窄のメカニズムを推定する資料として臨床経過と狭窄部の組織所見が最も重要となる。

まず閉塞には至らなかったが高度に狭窄した2箇所の円形部分の最狭窄部の組織所見からは次のような機序が推定される。すなわち、肺静脈の断面が血流にさらされることが最大のトリガーとなり中膜平滑筋の増殖が始まる。平滑筋の増殖によりさらに細胞外基質すなわちコラーゲン、グリコサミノグリカン、弾性線維等の強い産生と蓄積により狭窄が進行する。これらの機序は血管とりわけ障害動脈のリモデリングに関する

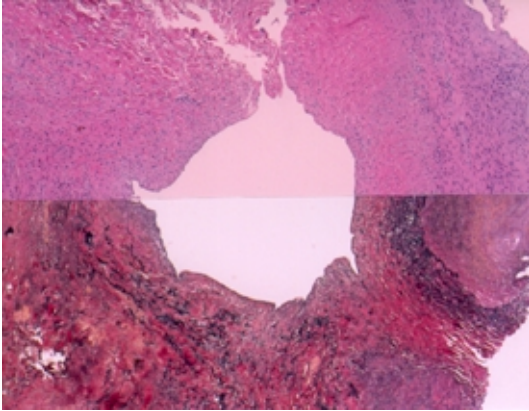


図3 2箇所 の円形部分のヘマトキシリンエオジン染色では狭窄の主体は中膜平滑筋の肺静脈断端から内腔への高度な増殖と推定された。上はヘマトキシリンエオジン染色,下はエラスチカワンギーソン染色。(original magnification x 40)

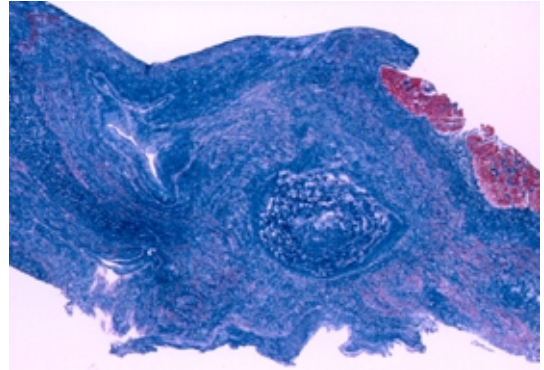


図5 a 左上肺静脈部分も基本的には図3,4部分と同様な所見であるが,さらに程度は高度で,肺静脈の壁構造は一部破壊され,高度かつ高密度の膠原線維増生により内腔はほぼ閉塞していた。右上に心房筋の一部が見える(マッソントリクローム染色,original magnification x 40)



図4 図3の円形部分の特殊染色。典型的な右上の一部の拡大を示す。左が内腔側で上から順にヘマトキシリンエオジン染色,マッソントリクローム染色,エラスチカワンギーソン染色,および平滑筋細胞の染色であるHHF-35による染色である。これらの所見から狭窄は平滑筋の増殖および細胞外マトリックス特に膠原線維の蓄積が主体であることが明らかにされた(original magnification x 100)

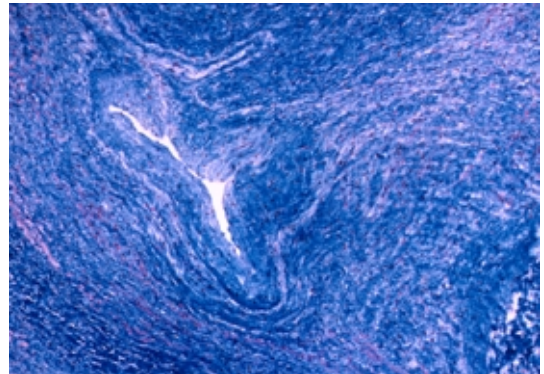


図5 b 図5 aの強拡大(マッソントリクローム染色,original magnification x 100)

機序⁷⁾と殆ど同様と思われる。従ってこれまでの血管平滑筋の増殖・消退に関する知見から類推すると,この時期を過ぎると増殖はいずれ消退し,細胞外基質がコンパクトとなり,内腔が再度拡大し治癒に向かう⁸⁾。

一方,左肺静脈の完全閉塞した部分の病理学的な観察では上記の所見と異なり,血管腔がピンポイント

なっており,その血管壁構造は著しく乱れ,かわりに平滑筋細胞と線維芽細胞様細胞(平滑筋細胞が非常に脱分化して線維芽細胞様になった細胞かまたは真の線維芽細胞)が増生し膠原線維を密につくり,これらの細胞と線維のため狭窄から閉塞に至っていると推定される。このことから特に本術式のように肺静脈を左房後壁から心嚢壁をも切除した腔に切断したままとした場合には周囲より真の線維芽細胞が侵入し,上記のような狭窄,閉塞を起こす可能性もありうると思われる。

ここで双方に共通した機序を整理すると,肺静脈の

切断を契機とし部分的には肺静脈正常壁構造が消失し、血管平滑筋の脱分化と増殖または線維芽細胞の強い増殖と膠原線維産生による狭窄、閉塞が起こる。しかし、血流の乱れや血栓形成がトリガーとなったかは組織学的には証拠はなく、また肺静脈の切断端が収縮し狭窄発生の原因になったかは確かめられなかった。

血管平滑筋主体の血管のリモデリング過程に関しては日齢、肺静脈径、増殖が消退するまで生存しえるか等によってその速度や程度が決まると推測される。本例の臨床経過では再狭窄の時期が2回とも殆ど同じ期間であったことから増殖の極期が6週前後だった可能性がある。この6週という期間については、最近再三にわたっての再発がほぼ6週毎におこったという症例報告がある⁹⁾。報告例は初回生後1カ月に心内修復術を行なったIIa型の症例で、術後6週目に呼吸不全となり緊急手術となったが、その狭窄所見は我々の症例と同様な記載である。これに対して sutureless in situ pericardial repair 法を行ったがさらに6週後に再発し、人工呼吸器管理となり緊急手術、所見は同様な術式を徹底しておこなうも、さらに6週後にみたび悪化、3回目の再手術を行なうも6週後に敗血症にて死亡している。

一方左上肺静脈を閉塞させたような機序が血管壁外からの線維芽細胞の侵入と増殖によるとすると、現時点では本術式そのものに問題点があることが言えるのみで、その機序の解明とこれに基づく狭窄予防は今後の課題である。さらに、初回手術後の最初の狭窄がどのような機序で生じてしまうのかも今回は明らかにはできなかった。

動脈系においては、内皮障害時の平滑筋増殖を阻止することは現在最重要課題の一つである。増殖がなんらかのトリガーによりセットされると阻止は極めて難しいと言われている。本例の病理組織学的な検討から新生児、乳児期早期の総肺静脈還流異常症術後における肺静脈という特殊な部位にも動脈とほぼ同様なメカニズムが働くことが示唆される。

ところで Lacour-Gayet ら、Najm らは我々の術式とほぼ同様なコンセプトでの手術で生存例を得ており、我々の2例目も再発はない。その差のひとつに再手術となる時期が関与している可能性がある。すなわち Lacour-Gayet らの7例、Najm らの2例、我々の2例計

11例中、再手術が初回術後3カ月以上の7例は全員生存し、2カ月以内の4例中3例が死亡しており、少なくとも本術式は再発時期を考慮して適応すれば有効な可能性がある。

以上、本術式はこれら適応時期の問題も含め、なお多くの問題点が内在していると思われた。

謝辞：本例の病理組織学的検討に際しご指導を頂きました現日本大学医学部病理学講座三俣昌子教授に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Yoshii S, Matsukawa T, Nishida K, Tada Y, Sugiyama H, Yanai J : Transesophageal echo-guided balloon dilatation for postoperative pulmonary venous obstruction. *Surgery Today* 1994 ; 24 : 666 668
- 2) Lunn RJ : Inhaled nitric oxide therapy. *Mayo Clin Proc* 1995 ; 70 : 247 255
- 3) Jin D, Takai S, Shiota N, Miyazaki M : Tranilast, an anti-allergic drug, possesses antagonistic potency to angiotensin II. *Eur J Pharmacol* 1998 ; 361 : 199 205
- 4) Shiota N, Okunishi H, Takai S, Mikoshiba I, Sakonjo H, Shibata N, Miyazaki M : Tranilast suppresses vascular chymase expression and neointima formation in balloon-injured dog carotid artery. *Circulation* 1999 ; 99 : 1084 1090
- 5) Lacour-Gayet F, Zoghbi J, Belli E, Piot D, Rey C, Marcon F, Bruniaux J, Planche C : Surgical management of progressive pulmonary venous obstruction after repair of total anomalous pulmonary venous connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 117 : 679 687
- 6) Najm HK, Caldarone CA, Smallhorn J, Coles JG : A sutureless technique for the relief of pulmonary vein stenosis with the use of in situ pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 115 : 468 470
- 7) Ross R : The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990 s. *Nature* 1993 ; 362 : 801 809
- 8) Gibbons GH, Dzau VJ : The emerging concept of vascular remodeling. *New Engl J Med* 1995 ; 330 : 1431 1438
- 9) 小出昌秋, 酒井 章, 国井佳文, 森木直哉, 鮎澤慶一, 瀬口正史, 水上愛弓 : Sutureless in situ pericardium repair 法を繰り返し行なった総肺静脈還流異常症の1例. *胸部外科* 2000 ; 53 : 460 463

Histopathological findings of pulmonary venous obstruction subsequent to the surgical treatment of total anomalous pulmonary venous connection and its relevance to the total excision of stenotic segment.

Shinpei Yoshii¹⁾, Shigeru Hosaka¹⁾, Shoji Suzuki¹⁾, Hiroshi Ohsawa¹⁾, Samuel JK. Abraham¹⁾,
Wataru Takahashi¹⁾, Koji Ogata¹⁾, Shigeaki Kaga¹⁾, Yusuke Tada¹⁾,
Tetsushi Tan²⁾, Toshie Kadono²⁾, Minako Hoshiai²⁾ and Hisashi Sugiyama²⁾
Department of Surgery¹⁾ and Pediatrics²⁾, Yamanashi Medical University

Pulmonary venous obstruction (PVO) is not a rare complication of the surgical treatment of total anomalous pulmonary venous connection (TAPVC), and can frequently lead to a fatal outcome of the patients. From 1996 to 1999, three infants having TAPVC developed PVO, and underwent reparative management. One of the patients underwent simple excision and reanastomosis together with additional attempts of balloon dilatation on the third and fourth episodes of restenosis. This patient, however, died of pulmonary hypertensive crisis. The other two patients underwent total excision of the stenotic segments and sutureless in situ pericardium repair. One of those, who developed PVO 11 month after surgery, survived the procedure and is currently leading a normal life. The third patient, with PVO developing six weeks after the corrective operation, revealed re-stenosis of the same lesion, again six weeks after the second operation. This patient died eventually owing to the intractable PVO. A histopathological examination disclosed marked proliferation of smooth muscle cells in the media of the stenotic pulmonary veins along with excessive production of the extracellular matrix, such as collagen fiber. Histological mechanism as well as the surgical strategy of PVO was also discussed.
