

# 多脾症候群における pulmonary arteriovenous malformation の 臨床病理学的検討

(平成12年11月6日受付)

(平成13年8月22日受理)

大阪府立母子健康総合医療センター検査科病理<sup>1)</sup>, 同 小児循環器科<sup>2)</sup>, 同 心臓血管外科<sup>3)</sup>

竹内 真<sup>1)</sup> 中山 雅弘<sup>1)</sup> 稲村 昇<sup>2)</sup>  
中島 徹<sup>2)</sup> 川田 博昭<sup>3)</sup> 岸本 英文<sup>3)</sup>

**key words** : 多脾症候群, pulmonary arteriovenous malformation, 病理組織所見, 発生要因

## 要 旨

剖検となった多脾症候群の pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) の有無を判定し, その臨床経過と対比した. 対象は剖検記録より多脾症候群と診断された3例(男1例, 女2例: 死亡年齢1か月・2か月・9歳9か月)で, 合併心疾患は, 症例1は単心房・僧帽弁閉鎖・両大血管右室起始・大動脈弓低形成, 症例2は単心房・単心室・肺動脈閉鎖, 症例3は単心房・心内膜床欠損で, 全例下大静脈欠損・奇静脈結合を合併している. それぞれ症例1は生後11日に肺動脈絞扼術, 症例2は生後8日に体肺動脈短絡術, 症例3は1歳10か月に心内修復術を施行した. 肝静脈については, 症例1, 2では肺血管床に灌流していたと考えられるが, 症例3では左側心房に灌流していたことから術後は肺血管床とは隔離されていた. 経過中, 症例1, 2は臨床 PAVM の存在を示唆する所見はなかった. 症例3は術後より, チアノーゼ・心不全症状を示し, 術後9か月の肺動脈造影で PAVM が確認された. 症例1は難治性の乳び胸水と大動脈弁下狭窄の進行のために, 症例2は術後共通房室弁逆流の悪化と進行する肝機能異常のために, 症例3は難治性不整脈のために死亡した. 病理組織像では, 全例に PAVM があり, 症例3は全肺野に認めた. 以上より剖検となった多脾症候群では PAVM はその成因は不明であるが, 生じやすい素因があり, 正常な肝血流が肺血管床に供給されないことなどにより経過とともに臨床的にその存在が明らかになってくることが示唆された.

## はじめに

解剖学的に心内修復が不可能な心疾患に対して施行される右心バイパス手術では, その遠隔期の合併症の一つとして pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) があり<sup>1)</sup>, その原因として肺血流が下葉に多く分布する傾向があること<sup>2)</sup>や肺血流が低速で拍動性がないこと<sup>3)</sup>, 肝からの血流が肺血管床に灌流しないこと<sup>4)</sup>などが推測されている. 一方, 多脾症候群においては, 右心バイパス手術を施行していなくても PAVM を生じた症例の報告があり<sup>5)</sup>, その原因については明らかでない. そこで, 剖検となった多脾症候群につい

て, その臨床経過および病理組織所見を対比させ, 発生原因について検討した.

## 対象および方法

対象は, 1982年から1997年の15年間で大阪府立母子保健総合医療センター検査科病理で剖検となった多脾症候群3例(男1例, 女2例)である. 死亡年齢はそれぞれ1か月, 2か月, 9歳9か月であった. 多脾症候群の診断は Moller が提唱する定義<sup>6)</sup>, すなわち脾臓がほぼ均等に2個またはそれ以上あり, それらが線維性の結合ある症例とした. これら3例について, 臨床記録および心臓カテーテル検査, 心臓超音波検査などの各種検査所見より臨床的特徴を検討した. 次に病理組織学的に PAVM の有無を判定した. ヘマトキシリン・エオジン染色に加え, 弾性線維が染色される elas-

別刷請求先: (〒594 1101) 大阪府和泉市室堂町 840  
大阪府立母子保健総合医療センター検査科病理 竹内 真

表 1 多脾症候群 3 症例の臨床経過

症例	術式 (手術年齢)	臨床経過	転帰 (剖検年齢)
1	肺動脈絞扼術 (11 日)	大動脈弁下狭窄の進行	心不全死 (1 か月)
2	体肺動脈短絡術 (8 日) ペースメーカー埋め込み術	術後共通房室弁逆流の悪化	心不全死 (2 か月) 剖検にて 胆道閉鎖症の合併
3	心房内血流転換術 (1 歳 10 か月) ペースメーカー埋め込み術	術後チアノーゼの残存 3 歳脳腫瘍, 5 歳ごろ末梢血管の怒張, 8 歳ごろ心室性不整脈の出現	不整脈死 (9 歳 9 か月)

表 2 多脾症候群 3 症例の検査所見

症例	心臓カテーテル 検査時年齢	平均肺動脈圧 (mmHg)	大動脈酸素飽和度 (%)	肺静脈酸素飽和度 (%)	ヘモグロビン濃度 (mg/dl)	GPT (IU/l)
1	8 日(術前)	41	81.4	/	15.8	4
2	7 日(術前)	/	79.0	99.0(右下)	16.3	4
3	11 か月(術前)	79	68.0	86.0(右下)	15.3	10
	1 歳 11 か月(術後)	66	55.0	51.0(右上)	16.4	20

tica van Gieson 染色を施行し, 内腔は広く形が不整で一つの血管の中に動脈成分と静脈成分を持ち合わせた血管を PAVM と診断した<sup>7,8)</sup>. 以上の所見から PAVM を形成するのに影響を及ぼす因子について検討した.

**結 果**

1. 心疾患について

両側の心耳は全例, 左心耳形態で, 症例 1 は単心房, 僧帽弁閉鎖, 両大血管右室起始, 大動脈弓低形成, 症例 2 は単心房, 単心室, 肺動脈閉鎖, 症例 3 は単心房, 心内膜欠損で, 全例に両側上大静脈, 下大静脈欠損, 奇静脈結合があった. 症例 2, 3 は右胸心, 完全房室ブロックも合併していた. 術前の肝静脈は症例 1 は心房右側に, 症例 2, 3 は心房左側に流入し, 肝からの血流は全例肺血管床に灌流するのが可能な血行動態と考えられた. また肺は両側 2 葉で気管形態は左相同であった.

2. 臨床経過について (表 1)

3 例の臨床経過を表 1 に示す. 症例 1 は生後 11 日に肺動脈絞扼術, 症例 2 は生後 8 日に体肺動脈短絡術, 症例 3 は 1 歳 10 か月に心房中隔形成術を施行した. 症例 2, 3 は同時にペースメーカー埋め込み術も施行している. 術後の肝からの血流は, 症例 1, 2 は肺血管床へ灌流していたが, 症例 3 は肝静脈は心房左側に流入しているために, 術後は肺血管床には灌流していない

血行動態となっていた. PAVM について, 症例 1 2 は, 経過中にその存在は疑われていなかった. 症例 3 は心内修復術にもかかわらず術後よりチアノーゼ, 心拡大が残存し, PAVM を疑い, 術後 9 か月の肺動脈造影およびコントラスト心エコーを施行し, 両側にびまん性に PAVM が存在することが証明された. 術後経過は, 症例 1 は生下時より認める難治性の乳び胸水と大動脈弁下狭窄の進行のために, 症例 2 は術後共通房室弁逆流の悪化と進行する肝機能異常のために, それぞれ 1 か月および 2 か月に死亡した. 症例 3 は, 3 歳時に PAVM の右左短絡や多血症が誘因となり膿瘍が左前頭部に生じ, ドレナージ術を施行している. 5 歳ごろより末梢血管の著しい怒張を認め, 全身の AVM の存在も疑っている<sup>9)</sup>. そして, 8 歳ごろより心室性不整脈を認め, 9 歳 9 か月に心室細動のため死亡した.

3. 心臓カテーテルおよび一般検査所見 (表 2)

心臓カテーテル検査および同時期の一般検査所見を表 2 に示す. 症例 1 は肝機能は正常であった. 症例 2 は術前の肺静脈酸素飽和度は正常であったが, 1 か月より肝機能が急激に悪化し, 出血傾向を認めるようになった. 症例 3 の肺静脈酸素飽和度は術前から 86.0% と低く, 術後は 51.0% とさらに低下していた. また肺高血圧も残存していた. 肝機能に関しては全経過を通して異常はなかった.

4. 病理所見

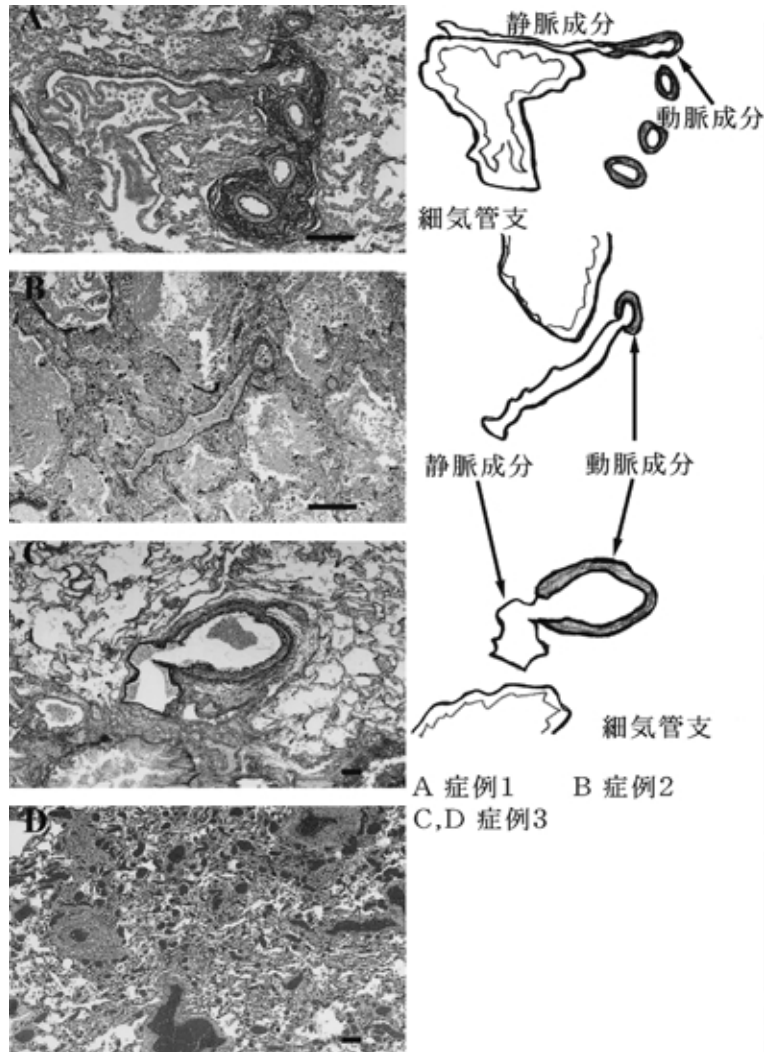


図1 Pulmonary arteriovenous malformation (A-C) および telangiectasia (D)  
A-C elastica van Gieson 染色 D ヘマトキシリン・エオジン染色  
bar = 100  $\mu$ m

肺の病理組織像を図1に示す。症例1は、両下肺野に細気管支と併走する血管および小葉間中隔にある血管にPAVMを数個認めた(図1A)。症例2は、出血傾向による肺出血が強いため見つけ出すのは困難であったが両下肺野に細気管支と併走する血管および小葉間中隔にある血管にPAVMを数個認めた(図1B)。症例3は、全肺野に細気管支と併走する血管と小葉間中隔にある血管にPAVMを多数認め(図1C)、胸膜付近の肺静脈も拡大していた。さらに右肺下葉に毛細血管で

の短絡と考えられる毛細血管拡張症も認めた(図1D)。その他、肝臓および腎臓、脾臓にも肺と同様にAVMが存在した。

症例2は肉眼所見で胆嚢は認めしたが、総胆管は拡張し十二指腸近くで盲端となっていた。肝臓の病理組織像は、グリソン鞘が細胆管の著しい増生を伴う線維化を示し、進行する肝機能異常は、共通房室弁逆流によるうっ血に加え、胆道閉鎖症による肝病変の進行によると考えられた。

表3 多脾症候群3症例の各種要因の有無について

	症例 1	症例 2	症例 3
ROW 病	×	×	×
肺への血流の供給 / 拍動性 肺血流分布	心室から / ?	鎖骨下動脈から / ?	心室から / ?
正常肝血流の 肺血管床への灌流		×	×
		胆道閉鎖症の合併	肝からの血流が術後 心房左側に灌流
右心バイパス手術	非施行	非施行	非施行

ROW ; Rindau-Osler-Weber

### 考 察

肺動脈や肺静脈の分枝が直接連結し短絡する血管異常は、従来より PAVM および pulmonary arteriovenous fistula (PAVF), pulmonary arteriovenous aneurysm など様々な名称が使用されてきた。Preminger<sup>10)</sup>は速い血流である動脈に認めるこのような血管異常を AVF および AVM の二つに分け、大きな動静脈に認める短絡を AVF (macrofistula), 小さい動静脈に認める短絡を AVM (microfistula) とし、右心バイパス手術後に肺に生じた短絡を PAVM と呼んでいる。この PAVM は先天性として多くは Rendu-Osler-Weber 病に関連して生じ、後天性として若年型肝硬変や門脈血栓症、外傷などで生じることが知られている。しかし、正常例でも胎児期および新生児期には微小な動静脈間の連絡路として存在し、加齢とともに消失していくとされている<sup>11)</sup>。さらに肺動脈圧や肺血流の増加に反応して肺血管床を保護するために肺毛細血管床を迂回する経路として生じるともいわれている<sup>12)</sup>。近年、先天性心疾患に対して右心バイパス手術が施行されるようになり、その遠隔期の合併症の一つとして PAVM が注目され、臨床上大きな問題となっている<sup>13)~14)</sup>。Duncan らは組織学的に PAVM を明らかにし、細動脈から不規則に拡大し薄い壁である小血管をもつタイプと気道周辺に多数の小さな薄い壁をもつタイプと 2 種類が存在することを示した<sup>13)</sup>。そして、これらの血管は新しく生じたのではなく以前より存在していた動静脈間の連絡路が異常な血行動態に反応して側副血行路として拡大したと推測している。図 1 で示した各症例の PAVM は、内腔は広く形が不整で一つの血管の中に動脈成分と静脈成分を持ち合わせた血管で、Duncan らが示している細動脈から不規則に拡大し薄い壁である小血管をもつタイプの PAVM と同様のものである。今回、症例 3 で臨床的にも病理学的に

も PAVM が顕著に認められたため、同じ多脾症候群である症例 1, 2 についても検討を加えた。これらの症例の PAVM は生後 1 か月, 2 か月であるうえに数も非常に少ないため、新生児期に存在する PAVM の可能性も否定できない。しかし、新生児期に PAVM を証明した Groniowski<sup>11)</sup>は 10% ゼラチン溶解物を注入し血管が虚脱することを防ぐことによりこの短絡血管を観察しており、また当科で経験する新生児の剖検例の肺組織では通常認めることのない血管であるため数は少ないがこれらの血管を異常血管と考えた。

次に、その原因について、従来より右心バイパス手術後に肺血流が下葉に多く分布する傾向があること<sup>2)</sup>や肺血流が低速で拍動性がないこと<sup>3)</sup>などが指摘されていた。Srivastava ら<sup>4)</sup>は PAVM を合併した先天性心疾患の 10 例について肺血管床に肝からの血流が灌流していない部分に PAVM が生じていることを示し、肝からの血流が PAVM の形成に関与していることを指摘した。実際、右心バイパス手術後に生じた PAVM に対して肝静脈を肺血管床に流入させる血行動態に換える手術により、PAVM やチアノーゼが消失したという報告もみられる<sup>14)~15)</sup>。今回検討した症例について前述した PAVM の形成に関与していると考えられている要因を表 3 に示す。全例、Rendu-Osler-Weber 病の家族歴も症状も認めなかった。肺血流は症例 1, 3 は心室より、症例 2 は鎖骨下動脈より供給されており、概ね拍動性であったと推測される。肝からの血流の肺血管床への灌流についても、症例 1 は灌流していたと考えられ、症例 2 も胆道閉鎖症による肝機能障害が存在するものの正常に灌流していたと考えられる。症例 3 に関しては、術前は正常な成分の肝からの血流は心房レベルでの mixing により灌流は可能と考えられる。しかし、術後は血行動態上、灌流が不可能であった。さらに、術前の肺静脈酸素飽和度が低いことから

PAVM は術前から存在していたことが推測され、また術後に臨床上也チアノーゼが進行したことおよび肺静脈酸素飽和度がさらに低下したことより肝からの血流が灌流しなかったことが増悪因子として関与していたことが示唆される。

一方、多脾症候群は心臓をはじめ様々な臓器に異常をきたすが<sup>16)</sup>、肺は両側肺が2葉であること以外は特に大きな合併症は認めないとされている。しかし、右心バイパス手術を施行していない症例や手術をしていない症例の多脾症候群の中にもびまん性にPAVMを認めた症例が報告<sup>5)17)18)</sup>されている。さらにSrivastavaら<sup>4)</sup>が検討した10例のうち6例は多脾症候群であることやBersteinら<sup>19)</sup>はheterotaxyがPAVMを形成する危険因子の一つにあげていること、Amodeoら<sup>17)</sup>は奇静脈結合の伴った多脾症候群はPAVMを生じやすい因子と推測していることより、多脾症候群は、不完全な臓器発達をおこすスペクトラムの一つにPAVMが生じやすい素因を持ちあわせているのではないかと推測される<sup>5)17)18)</sup>。そして、肝からの血流が肺血管床に灌流しないことをはじめ肺血流の分布異常および拍動性の欠如などの様々な増悪因子が加わり、経過とともに臨床上前述の存在が明らかになってくることが示唆され、日常管理していく上で留意しなければならないと考えられた。

### まとめ

剖検となった多脾症候群3例において、臨床症状の有無にかかわらず、全例に病理組織像でPAVMを認めた。PAVMはその成因は不明であるが、右心バイパス手術とは関係はなく存在し、経過をみていくにあたって留意すべきことと考えられた。

本論文の要旨は第34回日本小児循環器学会総会(東京)において報告した。

### 文 献

- 1) McFaul RC, Tajik AJ, Mair DD, Danielson GK, Seaward JB : Development of pulmonary arteriovenous shunt after superior vena cava-right pulmonary artery (Glenn) anastomosis. *Circulation* 1977 ; 55 : 212 216
- 2) Cloutier A, Ash JM, Smallhorn JF, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD, Rabinovitch M : Abnormal distribution of pulmonary blood flow after the Glenn shunt or Fontan procedure : risk of development of arteriovenous fistulae. *Circulation* 1985 ; 72 : 471 479
- 3) Junjiro Kobayashi, Hikaru Matsuda, Susume

- Nakano, Yasuhisa Shimazaki, Seiichiro Ikawa, Masataka Mitsuno, Yumiko Takahashi, Yasunaru Kawashima, Jun Arisawa, Tohru Matsushita : Hemodynamic effects of bidirectional cavopulmonary shunt with pulsatile pulmonary flow. *Circulation* 1991 ; 84 (suppl III) : 219 225
- 4) Srivastava D, Preminger T, Lock JE, Mandell V, Keane JF, Mayer JE, Kozakewich H, Spevak PJ : Hepatic venous blood and the development of pulmonary arteriovenous malformations in congenital heart disease. *Circulation* 1995 ; 92 : 1217 1222
- 5) Papagiannis J, Kanter RJ, Effman EL, Pratt PC, Marcille R, Browning IB, Armstrong BE : Polysplenia with pulmonary arteriovenous malformations. *Pediatr Cardiol* 1993 ; 14 : 127 129
- 6) Moller JH, Nakib A, Anderson RC, Edwards JE : Congenital cardiac disease associated with polysplenia. *Circulation* 1967 ; 36 : 789 799
- 7) Wagenvoort CA, Mooi WJ : Biopsy pathology of the pulmonary vasculature. London, Chapman and Hall, 1989, pp 275 278
- 8) McGee JO, Isaacson PG, Wright NA : Oxford textbook of pathology 2 A. Oxford, Oxford Univ Press, 1992, pp 1022 1023
- 9) Kawata H, Kishimoto H, Ikawa S, Ueno T, Nakajima T, Kayatani F, Inamura N, Nakada T : Pulmonary and systemic arteriovenous fistulas in patients with left isomerism. *Cardiol Young* 1998 ; 8 : 290 294
- 10) Preminger TJ, Perry SB, Burrows PE : Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents : including the fetus and young adults-5th ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995, pp 791 810
- 11) Groniowski J : Morphological investigations on pulmonary circulation in the neonatal period. *Am J Dis Child* 1960 ; 99 : 146 153
- 12) Burke CM, Safai C, Nelson DP, Raffin TA : Pulmonary arteriovenous malformations : a critical update. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 134 : 334 339
- 13) Duncan BW, Kneebone JM, Chi EY, Hraska V, Isik FF, Rosenthal GL, Jones TK, Starnes SL, Lupinetti FM : A detailed histologic analysis of pulmonary arteriovenous malformations in children with cyanotic congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 117 : 931 938
- 14) Knight WB, Mee RBB : A cure for pulmonary arteriovenous fistulas? *Ann Thorac Surg* 1995 ; 59 : 999 1001
- 15) Shah MJ, Rychik J, Fogel MA, Murphy JD, Jacobs ML : Pulmonary AV malformations after supe-

- rior cavopulmonary connection : resolution after inclusion of hepatic veins in the pulmonary circulation. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 63 : 960 963
- 16 ) Peoples WM, Moller JH, Edwards JE : Polysplenia : a review of 146 cases. *Pediatr Cardiol* 1983 ; 4 : 129 137
- 17 ) Amodeo A, Di Donato R, Carotti A, Marino B, Marcelletti C : Pulmonary arteriovenous fistulae and polysplenia syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ; 107 : 1378 1379
- 18 ) Kapur S, Rome J, Candra RS : Diffuse pulmonary arteriovenous malformation in a child with polysplenia syndrome. *Pediatr Pathol* 1995 ; 15 : 463 468
- 19 ) Berstein HS, Brook MM, Silverman NH, Bristow J : Development of pulmonary arteriovenous fistulae in children after cavopulmonary shunt. *Circulation* 1995 ; 92 ( suppl II ) : 309 314

### Clinicopathological Assessment of Pulmonary Arteriovenous Malformation in Children with Polysplenia Syndrome

Makoto Takeuchi<sup>1)</sup>, Masahiro Nakayama<sup>1)</sup>, Noboru Inamura<sup>2)</sup>, Toru Nakajima<sup>2)</sup>  
Hiroaki Kawata<sup>3)</sup> and Hidefumi Kishimoto

<sup>1)</sup>Department of Pathology, <sup>2)</sup>Pediatric Cardiology and <sup>3)</sup>Cardiac Surgery  
Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

Pulmonary arteriovenous malformation ( PAVM ) is one of the most serious sequela in children with polysplenia syndrome, and also fatal. We autopsied 3 children of polysplenia syndrome with or without clinical symptoms of PAVM, and elucidated the clinicopathological features of PAVM.

Their cardiac anomalies were SA, SV, DORV in case 1, SA, SV, PA in case 2 and SA, ECD in case 3, and all children had absent inferior vena cava with azygos continuation. Former 2 children died of heart failure after palliative surgery and the third child died of intractable arrhythmia after total correction. On their clinical features, former 2 children had no clinical symptoms of PAVM and the third child had severe cyanosis caused by PAVM, which was confirmed by PA graphy and contrast echocardiography. Although hepatic venous blood flow returned to the pulmonary bed in case 1 and 2, it returned to left atrium, not to pulmonary bed, in case 3. Furthermore, biliary atresia was demonstrated in case 2, suggesting that normal hepatic vein might not return to pulmonary bed. Microscopically, PAVMs were revealed in all cases, especially in case 3.

Our results suggest that PAVM might be inherent in children with polysplenia syndrome, and be developed by anomalous hepatic venous return or various hemodynamic factors.