

< Editorial comment >

Marfan phenotype を認めない先天性心疾患に見られる大動脈拡張と大動脈壁異常

千葉県循環器病センター 丹羽公一郎

心外膜炎の大動脈弁への波及を契機に大動脈弁閉鎖不全 (AR) の悪化を認め、経過観察に伴い大動脈拡張、AR の増悪を認め、大動脈弁置換術 (AVR) を行ったとする大動脈二尖弁 (BAV) のまれな症例報告である。また、エナラプリールが、AR による症状の軽減に有効であったことも強調されている。

この editorial comments では、最近注目を集めている BAV、大動脈縮窄 (COA) など Marfan phenotype を認めない先天性心疾患 (CHD) と大動脈拡張、瘤、破裂、解離、AR と大動脈壁異常との関連について述べる。

BAV と COA の合併が多いことは以前より広く知られており、flow theory による説明もなされているが、両疾患は何らかの共通の成因により生じると推定されている。McKusick は、BAV と COA には、Marfan 症候群に認められると同様の大動脈壁異常 (cystic medial necrosis) がしばしば認められるとし、このことは両疾患に発生学的に共通の基盤があることを推測させると述べている<sup>1,2)</sup>。

BAV と大動脈拡張、大動脈壁異常：McKusick は、cystic medial necrosis を呈し上行大動脈瘤、解離を合併した BAV 症例の経験から BAV と大動脈脆弱性につながる cystic medial necrosis とは偶然的な合併ではないだろうと報告した<sup>2)</sup>。Fenoglio JJ ら<sup>3)</sup>は 152 例の BAV の解剖例の検討を行い、14 例と高頻度で大動脈拡張とこれに基づく高度の AR を認めたと報告している。また、Roberts WC ら<sup>4)</sup>は感染性心内膜炎合併を除く AR 手術 189 例を分析し、このうち 13 例 (7%) は BAV だったと報告している。これらの事実から、大動脈拡張と BAV とは何らかの密接な関係があるものと推測されるようになった。また、大動脈解離の多数例の報告では、BAV の占める割合は、一般人口で推測される BAV 発生頻度をはるかに超えるとされている<sup>5)</sup>。血行動態に大きな異常のない BAV (狭窄、閉鎖不全がなく、乱流が主な原因と考えられない場合) でも、明らかな大動脈拡張を生じることがわかってきた<sup>6)</sup>。これらの事実から、BAV と大動脈拡張には血行動態の異常ということだけでは説明の出来ない何らかの共通の原因が存在すると考えられるようになった。最近、BAV は血行動態の明らかな変化を認めない小児期から、すでに大動脈拡張を認めることが報告されてきている<sup>7)</sup>。

大動脈縮窄と大動脈拡張、大動脈壁異常：BAV を伴うことの多い COA は古くから、大動脈拡張、瘤形成、破裂、解離を生じることが知られている。Maude Abbott<sup>8)</sup>は COA の review のなかで、"The presence of a BAV appears to indicate, in a portion of the cases in which it occurs, a tendency to spontaneous rupture of the aorta" と述べ、COA、BAV と大動脈破裂の association について密接な関係を示唆する記述を残している。COA に伴う大動脈拡張の原因を高血圧に求める考え方がある。COA が良好に修復され、高血圧を認めない場合でも術後遠隔期に大動脈拡張、破裂を伴うことがある<sup>9)</sup>。また、COA の縮窄 distal 部分でも大動脈瘤、解離を起こすことがあること<sup>10)</sup>、さらに、COA の前後で同様の組織所見 cystic medial necrosis を呈すること<sup>11)</sup>などから、高血圧のみでの説明は十分ではない。また、新生児 COA でも cystic medial necrosis が認められる事実<sup>12)</sup>は、後天的な異常ではなく、胎生期より存在する developmental defect が考えやすいと思われる。

先天性心疾患と大動脈壁異常：種々の CHD (ファロー四徴、単心室、総動脈幹症など) で、著明な大動脈拡張を伴うことがある。これらの例は、大動脈壁に Marfan 症候群と同様の cystic medial necrosis を認めるとされる<sup>13)</sup>。また、肺高血圧に伴う肺動脈瘤では肺動脈壁の cystic medial necrosis を合併し破裂する場合がある<sup>13,14)</sup>。また、一部の CHD では大動脈拡張を認めないにもかかわらず、大動脈壁に cystic medial necrosis を認めているという<sup>15)</sup>。しかし、この大血管壁の異常が、intrinsic なものか、そして、CHD がこの異常の加速因子として働いているかなど明らかではない。

大動脈壁異常の成因：大動脈壁異常の成因に関しては molecular level での研究が始まっている。Marfan 症候群の cystic medial necrosis の成因に関して、fibrillin-1 mutation、metalloproteinase の upregulation<sup>16)</sup>の関与が指摘されている。また、最近、BAV と大動脈壁の apoptosis<sup>17)</sup>の関連についての報告もなされている。

大動脈拡張の予防：Marfan 症候群では，大動脈拡張の予防に，beta blocker が使用され，一定の効果を上げている<sup>18)</sup>。しかし，CHD に伴う大動脈拡張に対する beta blocker の予防効果については，いまだ多数例での研究が見られていない。

結論：BAV，COA，CHD の一部では，大動脈，肺動脈が血行動態の異常からは説明できない程度に拡張し，時には瘤，解離，破裂を生じたり，高度の AR を合併する事がある。そして，これらの症例は，組織学的に大動脈壁の cystic medial necrosis を呈する。CHD に見られる大血管壁異常が，intrinsic なものか，Marfan 症候群と同様な成因か，大血管拡張の予防が可能か，どの例が大血管拡張を生じるかなど今後の研究が必要と思われる。

### References

- 1) McKusick VA, Logue RB, Bahnson HT. Association of aortic valvular disease and cystic medial necrosis of the ascending aorta. *Circulation* 1957 ; 16 : 188 194
- 2) McKusick VA. BAV and Erdheim's cystic medial necrosis : *Lancet* 1972 ; 1 : 1026 1027
- 3) Fenoglio JJ, McAllister HA JR, DeCastro CM, Davia JE, Cheitlin MD. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am J Cardiol* 1977 ; 39 : 164 169
- 4) Roberts WC, Morrow AG, McIntosh CL, Jones M, Epstein SE. Congenitally bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis. Analysis of 13 patients requiring aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1981 ; 47 : 206 209
- 5) Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 17 : 712 716
- 6) Harn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitation, stenotic and functionally normal aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 19 : 283 288
- 7) Nistri S, Sorbo MD, Martin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thien G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999 ; 82 : 19 22
- 8) Abbott ME. Coarctation of the aorta of the adult type. *Am Heart J* 1928 ; 3 : 574 618
- 9) Maron BJ, Humphries JO, Rowe RD, Mellitt ED. Prognosis of surgically corrected coarctation of the aorta. *Circulation* 1973 ; 47 : 119 126
- 10) McCombs HL, Crocker DW. Dissecting aneurysm distal to coarctation of the aorta with long survival. *Am Heart J* 1967 ; 74 : 675 679
- 11) Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, Laks H, Drinkwater DC, Child JS, Miner PD. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease. Light and electron microscopic analyses. *Circulation* 2001 ; 103 : 393 400
- 12) Isner JM, Donaldson RF, Fulton D, Bhan I, Payne DD, Cleveland RJ. Cystic medial necrosis in coarctation of the aorta : a potential factor contributing to adverse consequences observed after percutaneous balloon angioplasty of coarctation sites. *Circulation* 1987 ; 75 : 689 695
- 13) Tredal SM, Carter JB, Edwards JE. Cystic medial necrosis of the pulmonary artery. *Arch Pathol* 1974 ; 97 : 183 186
- 14) Niwa K, Perloff JK, Kaplan S, Miner PD, Child J : Eisenmenger syndrome in adults ; ventricular septal defect, truncus arteriosus and univentricular hearts. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34 : 223 232
- 15) 竹内敬昌，今井康晴，高梨吉則，星野修一，寺田正次，長津正芳，新岡俊治．一期的 Jatene 手術症例における大動脈および肺動脈基部中膜の組織学的検討．*日小循誌* 1996 ; 12 : 506 512
- 16) Segura AM, Luna RE, Horiba K, Stetler-Stevenson WG, McAllister HA Jr, Willerson JT, Ferrans VJ. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their inhibitors in thoracic aortic aneurysms and aortic valves of patients with Marfan's syndrome. *Circulation* 1998 ; 98 : 11-331 338
- 17) Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H, Lang IM. Mechanisms underlying dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999 ; 99 : 2138 2143
- 18) Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1335 1341