

心房中隔欠損症に合併した若年性肺動脈性肺高血圧症の3例

横山 詩子¹⁾, 岩本 真理¹⁾, 安井 清¹⁾, 佐近 琢磨¹⁾
八巻 重雄²⁾, 横田 俊平³⁾

横浜市立大学附属市民総合医療センター¹⁾, 日本肺血管研究所²⁾,
横浜市立大学小児科³⁾

Key words :

肺動脈性肺高血圧症, 原発性肺高血圧症,
心房中隔欠損症, 肺小動脈, 病理

Secundum Atrial Septal Defect with Early-onset Pulmonary Arterial Hypertension

Utako Yokoyama,¹⁾ Mari Iwamoto,¹⁾ Kiyoshi Yasui,¹⁾ Takuma Sakon,¹⁾ Shigeo Yamaki,²⁾ and Shunpei Yokota³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Yokohama City University Medical Center,

²⁾Japanese Research Institute of Pulmonary Vasculature, ³⁾Department of Pediatrics, Yokohama City University, Japan

We report three cases of secundum atrial septal defect (ASD) with pulmonary arterial hypertension (PAH). Case 1: A 6-month-old boy underwent echocardiography because of persistent cyanosis, and a 12-mm ASD with severe pulmonary hypertension was revealed. He was given inhalation of nitric oxide by mechanical ventilation. Two months later he died of PH crisis. Case 2: A 9-month-old boy was referred to our hospital because of persistent cyanosis. Echocardiography revealed a 6-mm ASD and severe pulmonary hypertension. One year later, he died in spite of continuous infusion of prostacyclin. Case 3: A 1-year-old boy who was born at 29 weeks with a body weight of 722 g underwent cardiac catheterization. The pulmonary artery systolic pressure (PAP) was 48 mmHg with pulmonary vascular resistance (Rp) of 6.1 units·m². Echocardiography showed ASD with a diameter of 12 mm. In spite of 3 years of beraprost sodium therapy, PAP increased to 75 mmHg and Rp to 21.7 units·m². He died at the age of 6 years of pulmonary hemorrhage. The autopsy findings of the three cases showed coexistence of extremely thick and slightly thick media at small pulmonary arteries. This indicates pulmonary hypertension that cannot be explained simply by ASD. Thus, we concluded that the present three cases were pulmonary arterial hypertension (PAH) accompanied with ASD.

要 旨

心房中隔欠損症に合併した肺動脈性肺高血圧症の3例を報告した。症例1は6カ月男児。3カ月よりチアノーゼがあり、徐々に哺乳力低下、多呼吸を認めため受診した。心臓超音波検査上12mmの心房中隔欠損があり、左室圧と同等の著明な肺高血圧を認めた。人工呼吸、NOを開始したが、肺高血圧症は増悪し2カ月後に死亡した。症例2は1歳男児。生後9カ月時に近医でチアノーゼを指摘されて受診した。心臓超音波検査にて欠損孔は6mmで、左室圧を上回る肺高血圧を認め、prostacyclin 12ng/kg/minの持続静注を行ったが1年後に死亡した。症例3は29週792gで出生の1歳男児。12mmの欠損孔を認め、心臓カテーテル検査で肺動脈圧48/20mmHg、肺血管抵抗6.1単位であった。酸素、beraprost sodiumの内服を開始したが、4歳時の心臓カテーテル検査で肺動脈圧75/48mmHg、肺血管抵抗21.7単位となり、6歳時に肺出血で死亡した。剖検にて3症例とも肺小動脈に著しい中膜肥厚と軽度の中膜肥厚が混在していた。この事実は心房中隔欠損症だけでは説明の付かない肺高血圧症の所見であるため、この3症例は心房中隔欠損症に合併した若年性肺動脈性肺高血圧症と考えられた。

はじめに

若年で単独の心房中隔欠損症(ASD)に高度な肺高血圧症(PH)が合併することは過去にもいくつか報告があるものの¹⁻³⁾、原発性肺高血圧症(PPH)を合併したという報告例はまれである。今回われわれは、剖検での肺血管の組織所見より、ASDによるPHではなくASDに合

併した若年発症のPAHと考えられた症例を3例経験したので報告する。

症 例

1. 症例 1
1) 症例
6カ月、男児。

平成14年10月4日受付
平成15年2月10日受理

別刷請求先：〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9
横浜市立大学医学部小児科 横山 詩子

2) 主訴

哺乳力低下，チアノーゼ。

3) 現病歴

38週4日，2,810gで出生．周産期に問題なく，1カ月検診で心雑音を指摘された．3カ月時より泣泣時のチアノーゼを認め，6カ月時に徐々に哺乳力低下，尿量減少，多呼吸，チアノーゼを認め近医より紹介され入院となった．

4) 入院時現症

身長65cm，体重6,550g，体温37.3度，脈拍165/分，呼吸数70/分，SatO₂ 76%，マスク酸素5L投与下でチアノーゼ著明，心音 II音亢進，2LSB 収縮期雑音，肺音 喘鳴著明，肝臓 右季肋下に 8cm触知．

5) 入院時検査所見

WBC 6,000/ μ l，Hb 12.3g/dl，Ht 37.5%，Plt 29.7 \times 10⁴/ μ l，T.Bil 0.6mg/dl，GOT 76mU/ml，GPT 55mU/ml，LDH 699mU/ml，CK 125mU/ml，CKMB 18mU/ml，TP 5.5g/dl，Alb 4.1g/dl，BUN 15mg/dl，Cr 0.29mg/dl，UA 8.9mg/dl，Na 141mEq/l，K 4.6mEq/l，Cl 103mEq/l，Ca 8.6mEq/l，CRP 0.1mg/dl，BNP 3,390pg/ml，ET1 5.27pg/ml．

6) 胸部X線写真

CTR 67%，右上肺野浸潤影あり．

7) 心電図

心拍140bpm，洞性，軸140度，P波増高，右室肥大所見．

8) 心臓超音波検査

ASD(II) 12mm，三尖弁逆流中等度，肺動脈弁逆流中等度，三尖弁逆流最大流速4.5m/sec，著明なPHを認めた．

9) 経過

人工呼吸を開始し，PHに対し，酸素，一酸化窒素(NO)を開始，ウイルス性細気管支炎の合併と考え，ガンマグロブリン，副腎皮質ホルモン，抗生剤を併用したが，MRSAの感染も合併し，PHは増悪した．約2カ月後，気管内吸引をきっかけに心停止し，死亡した．

10) 肺組織所見

肺小動脈112本を検索した．Heath-Edwards(HE)分類3度，中膜の肥厚はあったが内膜病変は認めなかったものは54本，内膜の細胞性肥厚を認めるものは18本，内膜の線維性肥厚，血栓が認められるものは40本，内膜の高度病変により中膜破壊が認められるものは0本であった．index of pulmonary vascular disease(IPVD)は1.9であった．

100ミクロン以上の肺小動脈に著しく高度な中膜肥厚と内膜の線維性肥厚がみられた(Fig. 1A). しかし肥厚の軽度な中膜も10%ほど混在していた(Fig. 1B). このように，軽度から中等度にとどまる肺小動脈中膜の肥厚はASDの特徴であり，また極端に中膜の肥厚した肺小動

脈は通常ASD，PHではみられない．従って，本症例はこれらの所見よりASDに合併したPAHと診断された．100ミクロン以下の肺小動脈では中膜の肥厚は軽度にとどまっていた．中膜の壊死破壊や血管炎，叢状病変はなく，閉塞性肺血管病変としては初期の段階であり，短期間にPHが起こったものと考えられた．

2. 症例 2

1) 症例

1歳，男児．

2) 主訴

チアノーゼ．

3) 現病歴

周産期に問題なく，生後9カ月で近医にてチアノーゼ，心雑音を指摘され当科紹介され来院した．

4) 入院時現症

身長68cm，体重7,200g，脈拍130/min，SatO₂ 70%，チアノーゼ著明，心音 II音亢進，4LSB 収縮期逆流性雑音，肺音 清明，肝臓 右季肋下に 4cm触知．

5) 入院時検査所見

WBC 11,170/ μ l，Hb 17.7g/dl，Ht 52.4%，Plt 16.6 \times 10⁴/ μ l，T.Bil 0.4mg/dl，GOT 78mU/ml，GPT 55mU/ml，LDH 348mU/ml，CKMB 129mU/ml，TP 7.0g/dl，Alb 4.8g/dl，BUN 44mg/dl，Cr 0.41mg/dl，UA 12.4mg/dl，Na 139mEq/l，K 5.1mEq/l，Cl 105mEq/l，Ca 10.6mEq/l，CRP 0.1mg/dl，BNP 1,460pg/ml，ET1 1.99pg/ml，抗核抗体 40倍未満．

6) 胸部X線写真

CTR 68%，肺野透過性亢進．

7) 心電図

心拍165bpm，洞性，軸90度，P波増高，右室肥大所見．

8) 心臓超音波検査

ASD(II) 6mm，三尖弁逆流高度，肺動脈弁逆流中等度，三尖弁逆流最大流速5.3m/sec，著明なPHを認めた．

9) 経過

検査よりASD，PPHと診断した．入院の上beraprost sodiumの内服を開始し，在宅酸素も併用して退院となったが，11カ月時にチアノーゼが増強したため再入院した．dobutamine，isoproterenolの点滴を開始したが泣泣後にSatO₂ 50%台に低下し，徐脈となり，意識消失し，人工呼吸管理，NO吸入を行った．12カ月時，prostacyclin(PGI₂) 静注1ng/kg/minより開始．2カ月後PGI₂ 12ng/kg/min，dobutamine 5 μ g/kg/minで状態安定し，人工呼吸は中止した．その後血行動態は安定していたが，1歳9カ月時に中心静脈ライン挿入のための麻酔からの覚醒時に，咳そをきっかけにして心停止し，死

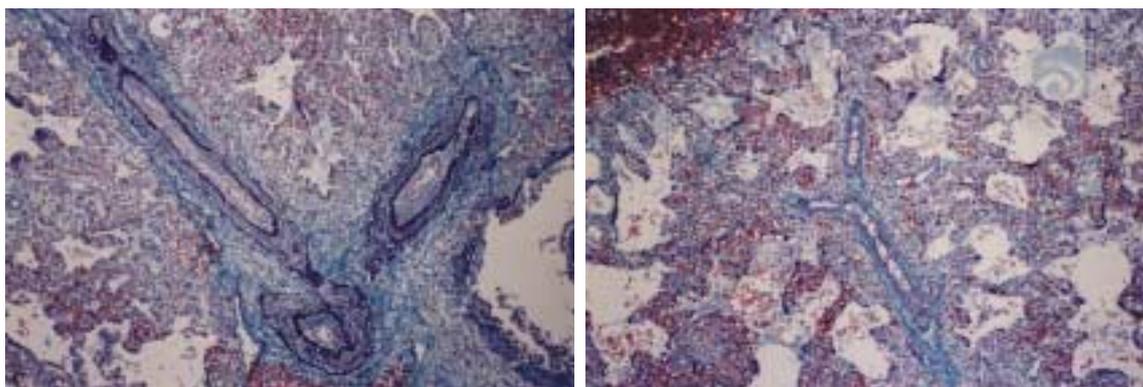


Fig. 1

- A All photomicrographs are stained with Elastica-Goldner stain. Small pulmonary artery in case 1, showing medial hypertrophy and a layer of intimal fibrosis.
- B Small pulmonary artery from the same case as in Fig.1A. The layer of media is slightly thicker than in Fig.1A.

A

B

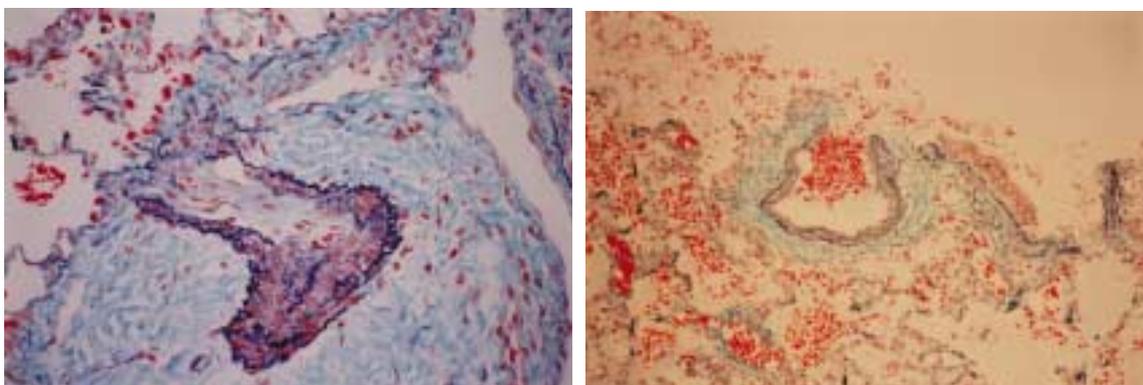


Fig. 2

- A Small pulmonary artery in case 2 shows an extremely thick media and is almost obliterated by intimal proliferation.
- B Photomicrograph from the same case as in Fig.2A. The layer of media is similar to that seen in normal infants.

A

B

亡した。

10) 肺組織所見

直径70~300 μ mの肺小動脈に高度な中膜肥厚と内膜の線維性肥厚による完全閉塞の所見がみられたが(Fig. 2A), 同じ部位で中膜病変のほとんどない正常血管も混在していた(Fig. 2B)。正常の肺小動脈と中膜が著明に肥厚した肺小動脈が確認できたことよりPAHと診断された。HE分類は3度であった。採取された標本が少量であったためIPVDは評価できなかった。

3. 症例 3

1) 症例

1歳, 男児。

2) 主訴

チアノーゼ。

一絨毛膜二羊膜の双胎第二子で臍帯血流途絶のため帝王切開で出生(29週6日, 792g)アプガースコアは1分

後7点, 5分後5点であったが, 人工呼吸管理は1日のみで, 速やかに全身状態は安定した。その後心エコーによる推定で40mmHg程度のPHと慢性肺疾患を指摘されていた。慢性肺疾患に関しては $p\text{CO}_2$ 50mmHgで経過し, 胸部X写真からも軽度であると判断された。酸素0.25L/minの継続を要したため在宅酸素を開始し, 6カ月後に退院となった。1歳時に持続するPHの精査のため入院となった。

3) 入院時現症

身長77.5cm, 体重8.2kg, 脈拍140/min, SatO_2 90%, 心音II音亢進, 4LSB収縮期逆流性雑音, 肺音清明, 肝臓触知せず。

4) 入院時検査所見

WBC 16,100/ μ l, Hb 13.7g/dl, Ht 41.5%, Plt 51.7×10^4 / μ l, GOT 41mU/ml, GPT 21mU/ml, LDH 856mU/ml, TP 7.8g/dl, Alb 3.9g/dl, BUN 19mg/dl, Cr 0.20mg/dl, UA 19mg/dl, Na 138mEq/l, K 4.3mEq/l, Cl 98mEq/l, Ca

Table 1 Cardiac catheterization data in case 3

Age at catheterization	Pressure(mmHg)						PVR units·m ²
	RA(mean)	LA(mean)	PAW(mean)	PA	AO	Qp/Qs	
1 year	5	5	7	48/20	82/42	2.3	6.1
4 years	5	5	-	75/48	100/52	0.8	21.7

RA: right atrial, LA: left atrial, PAW: pulmonary atrial wedge, PA: pulmonary arterial, AO: aorta, Qp/Qs: ratio of pulmonary to systemic flow, PVR: pulmonary vascular resistance

10.3mEq/l, CRP 0.7mg/dl .

5)胸部X線写真

CTR 60%, 肺野透過性亢進 .

6)心電図

心拍120bpm, 洞性, 軸90度, P波増高, 右室肥大所見 .

7)心臓超音波検査

ASD II 8mm, 三尖弁逆流軽度, 三尖弁逆流最大流速3.7m/sec, PHを認めた .

8)経過

心臓カテーテル検査を施行した(Table 1). 平均右心房圧 5mmHg, 平均左心房圧 5mmHg, 平均肺動脈楔入圧 7mmHg, 肺動脈圧48/20(33)mmHg, 大動脈圧83/43(58)mmHg, 肺体血流比2.3, 肺血管抵抗6.1units·m²であり, 酸素, NO, beraprost sodiumによるPHへの急性効果は認められなかった . 以後beraprost sodiumの内服を開始し, 在宅酸素と併用した . 4歳時の心臓カテーテル検査にて平均右心房圧 5mmHg, 平均左心房圧 5mmHg, 肺動脈圧75/48(58)mmHg, 大動脈圧100/52(68)mmHg, 肺体血流比0.8, 肺血管抵抗21.7units·m²でありPHの増悪を認めた . 酸素, prostacyclinの急性効果は認められなかった . 右心不全が進行したがprostacyclin経静脈投与は家人が希望しなかったため開始しなかった . 6歳時に吐血し心肺停止し, 死亡した .

9)肺組織所見

肺小動脈40本を検索した . HE分類 6度, 中膜の肥厚はあるが内膜病変のないものは8本, 内膜の細胞性肥厚認めるものは0本, 内膜の線維性肥厚, 血栓が認められるものは25本, 内膜の高度病変により中膜破壊が認められるものは7本であった . IPVDは2.8であった .

高度な中膜肥厚と内膜の線維性肥厚があり血管内腔を完全に閉塞している所見や, 内膜の線維性肥厚が層状に求心性に起こっている所見, 中膜の壊死破壊, 側副血行路も完成した叢状病変も認められたが(Fig. 3A), 中膜肥厚の軽度な血管も同じ部位に混在していた(Fig. 3B). 軽度な中膜肥厚を持つ肺小動脈も認めたことから本症例はPAHと診断された .

考 察

ASDがあり, 同時にPAHを認めた3小児例を報告した . この3症例はASD以外には短絡がなく, 心エコー上肺静脈の狭窄, 僧帽弁の異常も認めず, 剖検の肺組織所見よりPAHと診断した . 若年者にASDに伴い高度な肺高血圧が認められた症例は過去にも報告があるが¹⁻³⁾, PAH合併の報告はまれである . また, 胎児期にASDに合併して肺血管の異常を指摘された報告もあるが⁵⁾, 症例1, 2では周産期に問題なく生後まもなくよりPHがあった形跡はない . また症例3でも当初は中等度であった肺動脈圧が3年後に上昇している . このことは生後に進行性のPHがあったことを示唆していた .

この3症例では, 直径100μmほどの肺小動脈に非常に高度な中膜肥厚や内膜の線維性肥厚が起こっており, また, 同じ病理組織標本の中に中膜肥厚の程度が軽度な血管が混在していた . この所見は乳児期発症のPAHに認められるものである⁶⁾ . 若年者のASD単独では通常肺小動脈の中膜肥厚は軽度であり, かつ, すべての肺小動脈に均等に中膜の肥厚が起こる . また短絡量の多いASDでも内膜の線維性肥厚は起こりにくい^{2,7)} . 今回の症例では3症例とも内膜の線維性肥厚が認められている . 従って, 今回の症例はPHが単にASDによるものとしては説明が付かず, ASDにPAHが合併しているものと考えられた .

ASDに高度なPHが合併する際, 内膜の縦走平滑筋細胞の増殖をみたり^{8,9)}, 肺の感染症をきっかけにmicroatelectasisを認めることがあると報告されている¹⁰⁾ . 今回の3症例では症例3に縦走平滑筋細胞の増殖を認めた . しかしmicroatelectasisは認めなかった . また, 直径30μm以下の肺小動脈には極端に肥厚した所見はなく, PHを伴う先天性心疾患にまれに見られるextremely thickened media of small pulmonary arteries¹¹⁾の所見もなかった .

症例1は肺炎の併発によりPHが増悪し心不全を呈して入院となり, NO吸入開始するも血行動態も安定しないまま死亡した . 症例2は, 段階的にPGI₂静脈内投与を増量し一時的に安定したが, PHは進行し死亡した . 症例3は慢性肺疾患は合併していたが, 胸部X線写真所見の改善

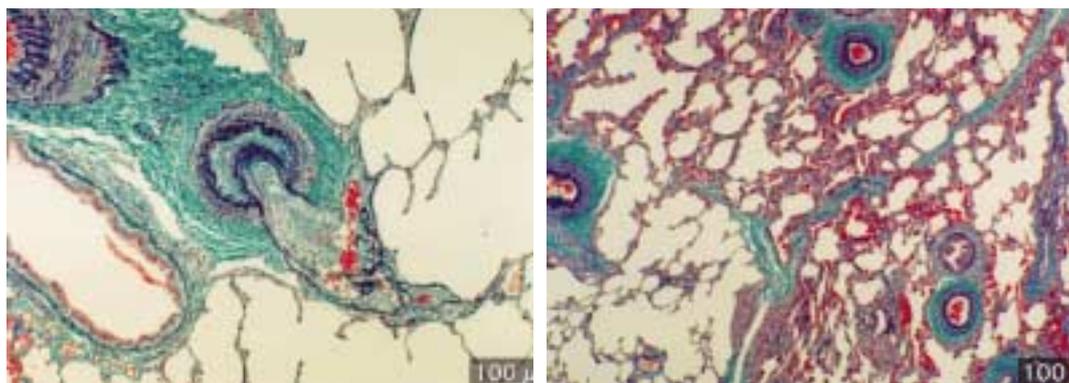


Fig. 3

- A Small pulmonary artery in case 3, showing a plexiform lesion.
 B Two small pulmonary arteries with extremely thick media and a small pulmonary artery with slightly thick media.

にもかかわらず肺の血圧が徐々に上昇し、肺血管抵抗が6から21単位に上昇した。家人の希望によりPGI₂の静脈内投与は開始できずに死亡した。3症例ともASD以外の短絡はなく、肺の組織所見よりPAHと考えられた。

ASDにPHが認められた際、それが短絡によるものかPAHの合併なのかで治療は異なる。組織所見でASD、PHでは縦走平滑筋細胞の増殖や、血栓性閉塞の所見だけであれば手術適応があるとされているが、肺動脈圧が同じでも中膜の肥厚や内膜の線維性肥厚、側副血行路の状態でASD閉鎖の手術適応が大きく異なる。心臓カテーテル検査ではPAHかASDによるPHかは診断できない。1998年のWHO分類¹²⁾ではPPHと先天性心疾患に伴う肺高血圧性血管病変はplexogenic arteriopathyとされており、おおむね組織学的にも区別できず、組織診断は補助的であるとされているが、今回経験した3症例では、若年の症例であったことや、中膜や内膜の変化が高度な肺小動脈と軽度なものが混在している所見を得られたことなどより組織診断は有用であった。3症例は臨床経過よりPPHとして治療をしており、剖検の組織診断で、PPHと同様のplexogenic arteriopathyを証明したが、いずれも救命できなかった。特に症例3に関しては確定診断を行い、早期にPPHに準じた積極的な治療を導入することで予後が改善されていた可能性がある。

早期にPAHの診断がつき、内腔の完全閉塞を来す前に、血管拡張剤の投与ができれば予後は改善される可能性があり、また短絡によるPHでは早期に短絡閉鎖することにより予後は改善されると考えられる。今回経験した3症例ではPAHの確定診断を得るためには肺の組織所見が非常に有用であった。肺生検は血行動態の安定しない患者には侵襲が大きいが、症例によっては、肺生検によりPAHと診断した上で積極的な治療を行うことも選択肢の一つであると考えられた。

【参考文献】

- 1) Dupuis C, Vaksman G, Mycinski C, et al: Pulmonary vascular disease in secundum atrial septal defect in childhood: An unusual evolution. *Clin Cardiol* 1987; 10: 133-134
- 2) Haworth SG: Pulmonary vascular disease in secundum atrial septal defect in childhood. *Am J Cardiol* 1983; 51: 265-272
- 3) Cherian G, Uthaman CB, Durairaj M, et al: Pulmonary hypertension in isolated secundum atrial septal defect: High frequency in young patients. *Am Heart J* 1983; 105: 952-957
- 4) Yamaki S, Tezuka F: Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in complete transposition of the great arteries. *Circulation* 1976; 54: 805-809
- 5) Wagenvoort CA, Neufeld HN, DuShane JW, et al: The pulmonary arterial tree in atrial septal defect. A quantitative study of anatomic features in fetuses, infants and children. *Circulation* 1961; 23: 733-739
- 6) Yamaki S, Wagenvoort CA: Comparison of primary plexogenic arteriopathy in adults and children. A morphometric study in 40 patients. *Br Heart J* 1985; 54: 428-434
- 7) Wagenvoort CA, Nauta J, van der Schaar PJ, et al: Effect of flow and pressure on pulmonary vessels. A semiquantitative study based on lung biopsies. *Circulation* 1967; 35: 1028-1037
- 8) Yamaki S, Horiuchi T, Miura M, et al: Musculoelastosis: A change of small pulmonary arteries found in a case with atrial septal defect and pulmonary hypertension. *Tohoku J Exp Med* 1985; 145: 455-463
- 9) Yamaki S, Horiuchi T, Miura M, et al: Pulmonary vascular disease in secundum atrial septal defect with pulmonary hypertension. *Chest* 1986; 89: 694-698
- 10) Yamaki S, Abe A, Sato K, et al: Microatelectasis in patients with secundum atrial septal defect and its relation to pulmonary hypertension. *Jpn Circ J* 1997; 61: 384-389
- 11) Yamaki S, Abe A, Tabayashi K, et al: Inoperable pulmonary vascular disease in infants with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1565-1570
- 12) Rich S: Primary pulmonary hypertension: Executive summary from the world symposium—primary pulmonary hypertension 1998. 1998, World Health Organization