

完全大血管転位における高度肺高血圧

京都府立医科大学大学院医学研究科発達循環病態学
系井 利幸

完全大血管転位症 (TGA) に対する治療戦略において、予想を超えた急激な高度肺高血圧 (PH) の進行は大きな障害となる。そのなかでも徳永論文の症例のように肺動脈狭窄 (PS) あるいは適正な肺動脈絞扼術 (PAB) 施行にもかかわらず PH が急速に進行する例が存在するが、その原因は何か、予測はできないのか。さらに言えば、TGA で早期に肺動脈閉塞性病変が進行するのはなぜか。「なかば常識」ということなのか、「よく分からない」ためか、総論的に記載した成書や論文はなく、手元にはいくつかの断片的な解説 (仮説) があるだけである。この機会に文献的な考察としてまとめてみた。

1. 正常胎児肺循環制御の特徴

出生後呼吸が開始されると、肺血管抵抗を最も制御するのは肺胞内酸素分圧であるが、肺胞が開いていない胎児では混合静脈血 (肺動脈) 酸素分圧が重要な因子となる。すなわち胎児期の高い肺動脈血管抵抗の維持には、混合静脈血の低い酸素分圧 (18~22mmHg) が大きな役割を果たしている。逆に混合静脈血酸素分圧を上昇させると肺動脈拡張が起こる。一方、体動脈酸素分圧も胎児期全般にわたる肺血管抵抗の重要な決定因子で、体動脈酸素分圧の低下は肺血管収縮反射を引き起こす。

組織学的には肺小動脈の中膜平滑筋層は血管径に比較して厚く、胎児肺動脈の血管反応性と血管抵抗の増強に関与している。肺胞の拡張と肺血流増加に伴って、生後 4~6 週の間には肺小動脈では中膜平滑筋層の退縮が起こる。

胎児、新生児肺では肺動脈と気管支動脈の吻合が高率に認められることが特徴であるが、生後 1 年以内に吻合血管の大きさ、数ともに減少するとされている。

2. TGA の胎児循環と PH 発症の機序

Kumar らは、TGA の場合胎児期から正常心と異なった肺血管組織となっている可能性を報告している¹⁾。胎児期の TGA では卵円孔を経由する酸素分圧の高い臍帯静脈と下大静脈の混合血は左心室から肺動脈、動脈管を通過する。酸素分圧の高い血液が未熟な肺血管床に流入すると、肺血管は拡張し、肥厚していた肺小動脈中膜は菲薄化すると考えられる。Yamaki らは新生児から乳児期早期の TGA 患児では心室中隔欠損症 (VSD) + PH の患者に比べて肺小動脈中膜が菲薄であると報告しているが²⁾、この状態は胎児期より形成されていると推定される。新生児期に内膜肥厚を呈している TGA 症例では、薄い中膜の血管に血流が増加することにより血管の拡張、内膜への進展刺激、内皮増殖の連鎖がすでに胎児期より生じていると推察される。

しかし、胎児心エコーの所見から、胎児期 TGA では心房間で両方向短絡となっているため、左室血酸素は正常より低濃度で、肺動脈と大動脈内の酸素濃度はほとんど変わらないとする意見もある。臍帯静脈血を含む下大静脈血はその 25~30% が卵円孔を通過するとされているが、酸素化された臍帯静脈血の肺循環への混合割合に違いが起こるとすれば、胎児期に形成される肺動脈病変と生後の病態に関する広いスペクトラム (新生児早期発症~遅発発症) を説明できるかもしれない。

出生後早期に肺動脈病変が進展する機序として、Aziz らは気管支動脈 - 肺動脈吻合の重要性を提唱している³⁾。通常胎児期には豊富に存在する気管支動脈 - 肺動脈吻合が TGA では生後も高率に残存する。低酸素分圧の大動脈血の流入により末梢肺動脈内酸素分圧は低下する。気管支動脈は肺動脈壁を灌流するが、体循環血が低酸素分圧である場合は肺動脈壁も低酸素状態となる。以上から肺血管床の局所的な低酸素が惹起されて vasoconstriction が起こる。さらに合併する VSD による肺動脈血液量の増加や低酸素血症に付随するヘマトクリットの上昇で shear stress が増強されて血管内皮障害が進行する。TGA では肺動脈中枢部は高酸素分圧ではあるが、吻合より遠位部は低酸素血が流れているため、肺血流量が制御されているはずの TGA (II) + PAB や TGA (III) であっても vasoconstriction が進行し、PH が進行すると考えられる。また、体動脈の低酸素は化学受容体を刺激して持続的な肺血管収縮反射を引き起こすことも関与していると思われる。

これまでの報告や仮説をまとめるとPH発症機序はFig. 1 のようになる。

3. 肺動脈病変の可逆性判定

肺動脈内にカテーテル挿入が可能であれば、末梢肺動脈機能の評価を行う。内皮依存性に一酸化窒素(NO)を誘導するATPや、NOとともに内皮由来過分極因子(EDHF)も誘導するアセチルコリン(ACh)などを投与して肺動脈圧、血管抵抗の変化を検討する⁴⁾。TGAでは気管支動脈との吻合血流のためFick法を用いた肺血管抵抗の算出は不正確なることから、ドブラフローワイヤーを用いた直接的な血流量変化の測定が有用である⁵⁾。中膜平滑筋を直接刺激して肺抵抗血管拡張を誘導する酸素、NOあるいはPGI₂を投与することにより、内皮の状態にかかわらず中膜平滑筋機能を検討することができる。

内膜、中膜ともに良好な機能を有していれば、術後のPH crisis発症やPH持続の可能性は少ない。ATP、AChに反応せず、NO、PGI₂に対してのみ肺動脈拡張が認められたなら、内膜障害は進行しており、術後のPH crisis発症や、長期にわたってPHが持続する可能性が考えられる。NO、PGI₂に対しても反応が低下している場合は、肺動脈の閉塞性病変が進行している可能性が高く、手術適応決定には肺生検による組織学的検討を必要とする。

4. まとめに代えて

TGAに対しては可及的早期に外科治療を行うことは異論がないであろう。しかし、胎児期から存在する特殊な血行動態のため、TGAの肺血管床における病変には広いスペクトラムが存在する。そのため、徳永論文の症例のような二尖弁による軽度～中等度のPSを伴ったTGAに対して手術時期と方法に議論を要することになる。明確な病態理解に立脚したきめ細かい治療戦略の構築が必要となるが、「明確な病態理解」は時として困難な場合がある。今回は自戒を込めてまとめてみたが、薄学ゆえの中途半端な内容となってしまった。諸兄のご批判、ご教示を賜りたい。

【参考文献】

- 1) Kumar A, Taylor GP, Sandor GGS, et al: Pulmonary vascular disease in neonates with transposition of the great arteries and intact ventricular septum. *Br Heart J* 1993; 69: 442-445
- 2) Yamaki S, Tezuka F: Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in complete transposition of the great arteries. *Circulation* 1976; 54: 805-809
- 3) Aziz KU, Paul MH, Rowe RD: Bronchopulmonary circulation in d-transposition of the great arteries: Possible role in genesis of accelerated pulmonary vascular disease. *Am J Cardiol* 1977; 39: 432-438
- 4) 問山健太郎, 糸井利幸, 岡達二郎, ほか: 末梢肺動脈内ATP, アセチルコリン投与による術後肺高血圧発症予測の可能性について. *日小循誌* 2003; 19: 283
- 5) 糸井利幸, 山元康敏, 早野尚志, ほか: Adenosine triphosphate-2Na肺動脈内bolus投与法による先天性心疾患の肺動脈拡張能の評価. *日小循誌* 2000; 16: 107-113

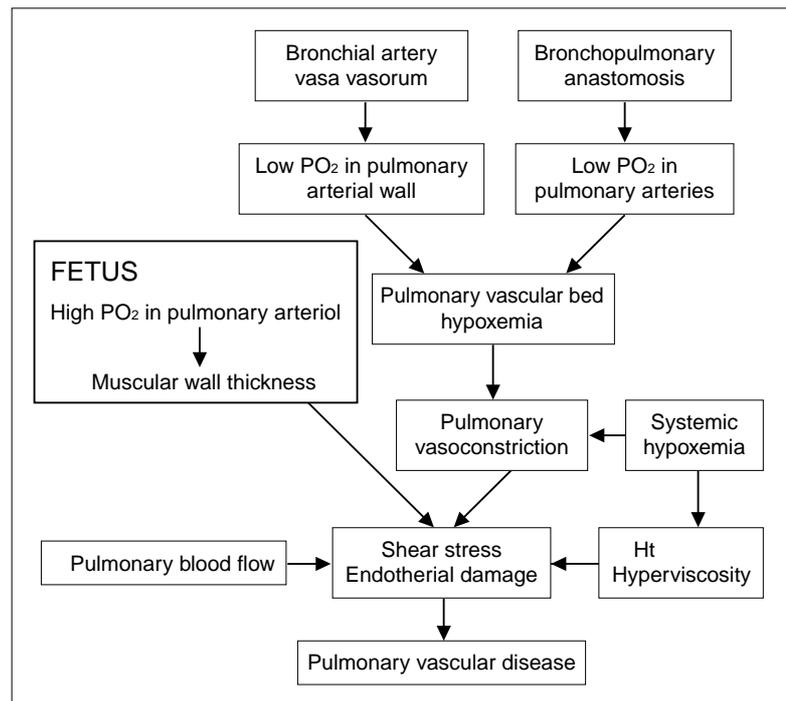


Fig. 1 Hypothesis of accelerated pulmonary vascular disease in d-TGA.