

小児の肺静脈狭窄性病変の病因と治療の選択

総合病院鹿児島生協病院小児科
西島 信

先天性および後天性肺静脈狭窄に関してはCleveland clinicのLatsonらの最近のReviewがよくまとまっている¹⁾。小児領域で肺静脈の閉塞が問題になるのは、多くは総肺静脈還流異常(total anomalous pulmonary venous connection: TAPVC)、特にheterotaxyや左心低形成症候群などの複雑心奇形に合併したことが多い。時にFontan手術を目指してstaged repairを受けようとしている、あるいは受けはじめていた患児が肺静脈の狭窄性病変のためにその計画を頓挫しなければならないときに問題となることもある。筆者も、heterotaxyに合併したTAPVCで肺静脈還流部の膜状狭窄解除後に再狭窄を繰り返し、2回の外科的姑息術と6回のballoon catheter dilatationを受けたが、狭窄部が肺内へと進行し最終的に救命できなかった症例の経験がある。また左心低形成症候群で胎内からの心房間交通狭小例では、治療に抵抗して肺静脈狭窄が進行することもあり、手術時の直接侵襲がないのに肺静脈狭窄が進行し、一部閉鎖に至っているEbstein奇形/PAや純型肺動脈閉鎖(PA/IVS)の例も経験している。豊田らの報告²⁾は、それらの心奇形に合併していない極めてまれな「特発性」(primary)の片側肺動脈閉鎖に対する外科的治療の報告である。手術の有無にかかわらず、肺静脈狭窄/閉鎖の治療成績はまだ良いとはいえず、いまだに治療の選択もcontroversialである。今回は小児の肺静脈閉塞病変(狭窄/閉鎖)の病理と外科的治療の選択を考察する。

1. 肺静脈の発生と肺静脈狭窄病変の病因

1) 肺静脈の発生と先天性肺静脈狭窄/閉鎖の形態形成

肺静脈は胎生の27~29日ごろに前腸由来の肺原基のなかに網目状の血管叢(splanchnic plexus)ができることにより始まり、最初は左右のcardinal veinや臍帯卵黄静脈と連絡している。胎生1カ月末ごろには血管叢が共通肺静脈(common pulmonary vein)を形成して左房の後壁の突出部と癒合し、間もなく共通肺静脈は左房後壁に吸収されて正常の肺静脈-左房の結合が完成する³⁾。この過程で何らかの障害があると、肺静脈還流異常もしくは肺静脈閉鎖が生じる。側副血管がまだ残存している比較的早い時期に共通肺静脈の形成が障害されると、側副血管が発達してTAPVCもしくは部分肺静脈還流異常となり、側副血管がすでに退縮してから共通肺静脈と左房の結合が障害されると肺静脈閉鎖や三心房心が形成されると説明されている^{4, 5)}。

2) 特発性肺静脈狭窄/閉鎖の形態形成

肺静脈狭窄/閉鎖の症例の多くは生後2~3カ月以内に発症し、約半数は心奇形を合併するが、心奇形に合併していない肺静脈の狭窄/閉鎖についての報告もある⁵⁻⁸⁾。KrabillらがMinnesotaのEdwardsの心標本のコレクションを調べて左心系閉塞性奇形合併例を除く8例の報告を行い、肺静脈閉塞のメカニズムを肺静脈と左房接合部での限局性の中膜肥厚と内皮細胞の増殖(4例)、左房への接合部での閉鎖(2例)、肺門部から左房に至るまでの肺静脈の低形成(2例)の3つに分けている。さらに8例中7例では肺実質外の肺静脈の閉塞に加えて肺実質内の肺静脈の内膜肥厚を示し、うち2例では肺静脈閉塞がみられない肺の肺小静脈でも同様の所見がみられたと報告している⁵⁾。肺静脈狭窄の外科治療の成績が良くないことと、この肺実質内の肺静脈の内膜肥厚は関連している可能性があり、肺細動脈の中膜肥厚が肺静脈閉塞のある肺だけでなく閉塞のない肺でもみられている³⁾。

複雑心奇形に合併せず新生児期には狭窄が明らかでなく、手術やカテーテルによる直接の刺激のような誘因もないのに肺静脈閉塞が進行する特発性肺静脈閉鎖/狭窄も報告され、これらの症例の肺静脈内皮には増殖性の筋繊維芽細胞(myofibroblastic cells)がみられているが⁸⁾、放射線治療や化学療法によりこれらの細胞の増殖性を抑えられる可能性も論議のあるところであり¹⁾、この細胞が肺静脈に広範に分布しているか、外科手術やcatheter ablationのような侵襲により増殖しやすくなるのか等も、いまだに論議のあるところである。今回の豊田らの症例²⁾では肺の切除標本や肺静脈断端の病理所見が記載されておらず、どのような機序で出生後に肺静脈閉塞が進行したかは明らかではなく、今後も進行する可能性は否定できない。

3) 肺静脈狭窄/閉鎖の臨床症状と診断

これらの合併心奇形のない肺静脈閉塞では、共通肺静脈の左房流入部での閉塞やすべての肺静脈が閉塞した場

合にはTAPVCの症状と同様、乳児早期に肺うっ血の症状で発症し、鑑別を要するが、生後ゆっくりと進行したときには肺高血圧や喀血で発症することがある。肺静脈の一部の閉塞では症状ははっきりせず予後も悪くないが、感染を繰り返す場合や喀血を伴う場合は治療の対象となる¹⁾。

成人領域では、従来は肺の悪性新生物や膠原病、サルコイドーシス等の肺静脈外の病変による外因性の閉塞が主であったが、最近では心房細動に対する肺静脈のradiofrequency ablation術後などの肺静脈に対する侵襲的治療後の狭窄が急速に増えてきている¹⁾。

肺静脈狭窄/閉鎖の診断には、心エコーが繰り返し行えることと非侵襲的であるため非常に有用であり、外科手術やcatheter interventionの後などで、観察を十分行うことにより早期に肺静脈の閉塞に気付かれるが、閉塞部の形態診断にはmultidetector CTとMRI(MRA)が極めて有用とされている。前者は完全閉鎖と重度狭窄の鑑別が難しく、幼若乳児にとって放射線被曝が問題となり、後者は撮像に時間がかかり、胸腔内にペースメーカー等がある場合や、体動や不整脈に伴う影響等が問題となる。一方、選択的血管造影は診断確定には重要である。肺動脈造影では肺静脈閉塞がある肺区域の動脈造影、できればウェッジカテーテルのballoonをふくらませて非イオン系造影剤を注入し生食でフラッシュしながら注意深く撮像する等の工夫により、重度の狭窄と閉鎖の鑑別が可能である¹⁾。また、左房から逆行性に狭窄している肺静脈に選択的にカテーテルを挿入して造影することにより正確に狭窄部位の描出ができるが、肺静脈閉鎖では使えない方法である。

2. 肺静脈狭窄病変に対する治療の選択

肺静脈狭窄/閉鎖に対する外科的治療は従来あまり良い結果は得られなかった^{1, 7-10)}。特にTAPVC, heterotaxy, 左心低形成症候群等に合併した肺静脈狭窄は胎生期からの内膜病変を伴っており、出生後も進行することが多いため、肺静脈-左房の流入部の部分的な狭窄を解除してもさらに近位(奥深い)の肺実質内の肺静脈まで閉塞が進行していくことがあり、予後不良となる例が多い。TAPVCの術後、原因不明の限局性肺静脈閉塞には豊田らの報告のようにPacificoらの報告した左心耳を利用した狭窄解除が有効な例もあるが¹¹⁾、最近ではできるだけ狭窄部の解除、もしくは切除後に縫合を加えずに自己心膜を利用して覆うsutureless pericardial malsupialization (SPM)法が再狭窄を来しにくく良好な結果を得ている¹²⁻¹⁶⁾。今回の症例のように、限局性の狭窄/閉鎖の例で左肺静脈のみの閉塞例ではPacificoらの方法もよいが、術後も肺静脈の閉塞が再進行するときにはSPM法も考慮してよいだろう。

喀血を繰り返す肺静脈閉塞例には肺葉切除も行われ、進行が速く、重度の肺高血圧を伴う例では肺移植も選択肢となる^{10, 16)}。

豊田らが報告した左心耳を用いたPacificoらの方法の問題点は、左心耳に近い左肺静脈に閉塞がある場合にしか応用できず、肺実質内の肺静脈閉塞や上下の肺静脈が共通管を形成せずに狭窄をもたらしたときには難しいことも留意すべきである。

また、肺静脈狭窄に対してはballoon catheterによる拡張も試みられてきた¹⁶⁻¹⁸⁾。しかし、すぐに再狭窄を来すため、あまり良い結果は得られていない。cutting balloonを用いた後にballoonの高圧で拡張¹⁹⁾、再拡張可能なstentを用いた試み等も行われている²⁰⁾が、まだ長期の成績は明らかでなく、欧米では小児の肺静脈狭窄に対するstent留置は肺移植までの最終手段と考える意見も強い¹⁾。さらにballoon catheterを用いたcatheter interventionでは、まず狭窄部をガイドワイヤーが通過する必要があるが、肺静脈閉鎖の症例では使えない。

【参考文献】

- 1) Latson LA, Prieto LR: Congenital and acquired pulmonary vein stenosis. *Circulation* 2007; **115**: 103–108
- 2) 豊田泰幸, 木村光裕, 西野貴子, ほか: 原因不明の咯血を繰り返す左肺静脈閉鎖の1治験例. *日小循誌* 2009; **25**: 146–149
- 3) Neill CA: Development of the pulmonary veins; with reference to the embryology of anomalies of pulmonary venous return. *Pediatrics* 1956; **18**: 880–887
- 4) Gega T, van Praagh S: Anomalies of the pulmonary veins, in Moss and Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents. 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp736–772
- 5) Krabill KA, Lucas RV Jr: Abnormal pulmonary venolus connections, in: Emmanouilides GC, Reimenschneider TA, Allen HD, et al (eds): Moss and Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents. 5th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp839–874
- 6) Shone JD, Amplatz K, Anderson RC, et al: Congenital stenosis of individual pulmonary veins. *Circulation* 1962; **26**: 574–581
- 7) Bini RM, Cleveland DC, Ceballos R, et al: Congenital pulmonary vein stenosis. *Am J Cardiol* 1984; **54**: 369–375
- 8) Sadr IM, Tan PE, Kieran MW, et al: Mechanism of pulmonary vein stenosis in infants with normally connected veins. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 577–579
- 9) Breinholt JP, Hawkins JA, Minich LA, et al: Pulmonary vein stenosis with normal connection: associated cardiac abnormalities and variable outcome. *Ann Thorac Surg* 1999; **68**: 164–168
- 10) Caldarone CA, Najm HK, Kadletz M, et al: Relentless pulmonary vein stenosis after repair of total anomalous pulmonary venous drainage. *Ann Thorac Surg* 1998; **66**: 1514–1520
- 11) Pacifico AD, Mandke NV, McGrath LB, et al: Repair of congenital pulmonary venous stenosis with living autologous atrial tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; **89**: 604–609
- 12) Lacour-Gayet F, Zoghbi J, Serraf AE, et al: Surgical management of progressive pulmonary venous obstruction after repair of total anomalous pulmonary venous connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **117**: 679–687
- 13) Najm HK, Caldarone CA, Smallhorn J, et al: 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
- 14) Yun TJ, Coles JG, Konstantinov IE, et al: Conventional and sutureless techniques for management of the pulmonary veins: evolution of indications from postrepair pulmonary vein stenosis to primary pulmonary vein anomalies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **129**: 167–174
- 15) Devaney EJ, Chang AC, Ohye RG, et al: Management of congenital and acquired pulmonary vein stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**: 992–996
- 16) Mendeloff EN, Spray TL, Huddleston CB, et al: Lung transplantation for congenital pulmonary vein stenosis. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**: 903–906
- 17) Driscoll DJ, Hesslein PS, Mullins CE: Congenital stenosis of individual pulmonary veins: clinical spectrum and unsuccessful treatment by transvenous balloon dilation. *Am J Cardiol* 1982; **49**: 1767–1772
- 18) Lock JE, Bass JL, Castaneda-Zuniga W, et al: Dilation angioplasty of congenital or operative narrowings of venous channels. *Circulation* 1984; **70**: 457–464
- 19) Seale AN, Daubeney PE, Magee AG, et al: Pulmonary vein stenosis: initial experience with cutting balloon angioplasty. *Heart* 2006; **92**: 815–820
- 20) Tomita H, Watanabe K, Yazaki S, et al: Stent implantation and subsequent dilatation for pulmonary vein stenosis in pediatric patients: maximizing effectiveness. *Circ J* 2003; **67**: 187–190