

ファロー四徴兼肺動脈弁欠損の生命予後を左右する因子の検討

河津由紀子¹⁾, 稲村 昇¹⁾, 石井 良¹⁾, 寺嶋 佳乃¹⁾
 青木 寿明¹⁾, 浜道 裕二¹⁾, 萱谷 太¹⁾, 盤井 成光²⁾
 川田 博昭²⁾, 岸本 英文²⁾

Key words:

absent pulmonary valve, tetralogy of fallot, prognosis, configuration, pulmonary artery

大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科¹⁾, 心臓血管外科²⁾

Prognosis in Tetralogy of Fallot with Absent Pulmonary Valve

Yukiko Kawazu¹⁾, Noboru Inamura¹⁾, Ryo Ishii¹⁾, Yoshino Terashima¹⁾, Hisaaki Aoki¹⁾, Yuji Hamamichi¹⁾,
 Futoshi Kayatani¹⁾, Shigemitsu Iwai²⁾, Hiroaki Kawata²⁾, Hidefumi Kishimoto²⁾

¹⁾Department of Pediatric Cardiology, ²⁾Department of Cardiovascular Surgery
 Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan

Background: Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve (TF/APV) is a rare and severe congenital heart disease with high mortality.

Objective: To assess whether the prognosis for TF/APV is related to the fetal and postnatal clinical course and pulmonary artery (PA) configuration.

Methods: We reviewed the fetal and postnatal echocardiograms and clinical outcomes of 13 patients with TF/APV (fetal diagnosis in 9 patients and postnatally diagnosis in 4) and divided them into two groups. Group A (6 cases): alive, Group D (7 cases): dead.

Results: Fetal period: Group A: Hydramnion 0, hydrops fetalis (HF) 0, patent ductus arteriosus (PDA) 2. Group D: Hydramnion 3, HF 2, PDA 0.

Postnatal period: Group A: Five cases underwent intracardiac repair, including one requiring artificial ventilation (AV). A further case of AV required 3 operations before extubation. Postoperative courses are all good. Group D: Excluding the 2 intrauterine fetal deaths (IUFD), 4 cases required AV (3 of which died neonatally or in early childhood) and 1 case underwent intracardiac repair.

PA configuration: All group A cases had bulbous expansion of the left and right PA (Clover type). Three cases in group D had bulbous expansion of main PA (Balloon type).

Conclusions: PDA was considered to be a factor in the good prognosis. Hydramnion and HF were suggested as factors in the poor prognosis. As there was a higher rate of postnatal AV and poorer prognosis in the balloon type than in the clover type ($p < 0.05$), PA configuration is also considered an important factor in predicting the postnatal prognosis in TF/APV.

要 旨

背景：ファロー四徴兼肺動脈弁欠損(TF/APV)は、出生後に呼吸不全を合併し予後不良で稀な疾患である。

方法：TF/APV13例(胎児診断9, 出生後診断4)を対象とし、その生命予後から生存群(A群)6例と死亡群(D群)7例に分類。そして2群における胎児期と出生後の経過、肺動脈の形態を比較検討した。

結果：胎児期：A群では2例に動脈管開存を確認し、羊水過多や胎児水腫は全例で認めず。D群では動脈管開存例はなく、羊水過多を3例、胎児水腫を2例に認めた。出生後：A群では人工換気を2例に要し、1例は段階手術を、他の5例は心内修復術を終了。D群では胎児死亡2例を除いた5例中の4例で出生直後より人工換気を要し、1例で心内修復術を施行。肺動脈の形態：A群は全例で左右肺動脈が二股に拡張したClover型であった。D群では7例中3例は肺動脈が球状に拡張したBalloon型であった。

結論：TF/APVの動脈管開存は予後良好を、羊水過多や胎児水腫は予後不良を示唆した。Balloon型はClover型

平成22年4月22日受付 別刷請求先：〒594-1101 大阪府和泉市室堂町840

平成22年12月14日受理

大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科 河津由紀子

に比し人工換気が多く、生命予後も有意に不良であった($p < 0.05$)ことから、肺動脈形態が生命予後を予測する因子となり得ると考えられた。

はじめに

ファロー四徴兼肺動脈弁欠損(TF/APV)は、不完全な遺残様の肺動脈弁や肺動脈弁での狭窄および閉鎖不全と著明な肺動脈の拡大、そして大きな心室中隔欠損を特徴とする疾患である¹⁾。胎児水腫、胎児死亡もあり、また出生後も、著明に拡大した肺動脈による気道系圧迫および気管・気管支狭窄合併による呼吸症状を呈することが多く、予後不良な疾患である。われわれは以前、超音波ドプラ法を用い同疾患の胎児の心室機能と生命予後との関係を明らかにした²⁾が、生命予後を予測する報告は少ない。

今回われわれの経験した症例から、TF/APVにおける生命予後と胎児期・出生後の経過や肺動脈形態との関連を明らかにすることを目的として検討を行った。

対象と方法

1992年1月～2006年12月までに大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科で診断したTF/APV13症例を対象とした(Table 1)。胎児診断9例、出生後診断4例であった。胎児診断例では平均在胎31週、出生後診断例では平均生後1日で診断。子宮内胎児死亡(IUFD)が2例、人工中絶例はなかった。出生した児の在胎週数は平均38.5(±1.9)週、出生体重は平均3,005(±421)g。対象例を、その生命予後から生存群(A群)6例と死亡群(D群)7例の2群に分類した。そのうえで2群における胎児期の臨床経過(羊水過多・胎児水腫・動脈管の有無)と出生後の臨床経過(人工換気、手術)、肺動脈の形態などを比較検討した。さらに、死亡群での病理解剖所見や胎児診断症例のcardiovascular profile scoreの検討も行った。

2群の比較における統計学的検討では、臨床像の比較に χ^2 検定を用い、測定値の比較にはt検定を用いた。データでは通常平均値±SDで示した。p値が0.05未満を統計学的有意差ありとした。

結 果

1. 胎児期の経過(Fig. 1)

A群では胎児診断例中2例に動脈管開存を確認した。羊水過多や胎児水腫は全例で認めなかった。D群では、胎児期に動脈管開存を確認した例はなく、羊水過多を

3例に、胎児水腫を2例に認めた。D群中2例がIUFDであった。

2. 出生後の経過(Fig. 2)

A群では出生直後に人工換気を2例に開始したが、うち1例(case2)は1日で抜管した。もう1例(case1)は出生直後より強い呼吸不全があり、腹臥位での人工換気を開始、生後2日で両側肺動脈縫縮術を施行したが、その後も抜管困難でCT上強い両側気管支狭窄を認めた(Fig. 3)ため、生後2カ月で両側気管支に対する外ステント手術を施行、生後3カ月でGlenn手術を施行し、抜管可能となった(なお、case1は大きな筋性部心室中隔欠損合併のFontan candidateである)。6例中5例はすでに心内修復術を終了し、全例で術後経過は良好である(現在平均12歳)。D群ではIUFD2例を除く5例中4例で出生直後より人工換気を要した。1例は生後1カ月で心内修復術を行ったが、その後呼吸不全で死亡した。そのほかに心内修復術に至った例はなかった。D群において、3例が乳幼児期に死亡したが、うち1例は両親から手術の承諾を得られず、他の1例は重症気管狭窄合併例であった。

3. 肺動脈の形態(Fig. 4)

胎児期および出生後において対象例の肺動脈形態を「Balloon型」：肺動脈が球状に拡張し、左右肺動脈の分岐が不明瞭、「Clover型」：左右肺動脈がそれぞれに拡張して二股に分岐、として検討した。A群は6例全例がClover型であったのに対し、D群では7例中4例がClover型、3例はBalloon型であった。出生後の経過において、Balloon型はClover型に比し生後人工換気例が多く、生命予後においても有意に不良であった1($p < 0.05$)。また、1例(case9)において、胎児心エコー検査でBalloon型肺動脈に圧迫されて上大静脈が彎曲しているのを確認している(Fig. 5)。

4. 病理解剖所見(Fig. 6)

D群7例中4例に対して病理解剖を施行した。1例(case10: Balloon型)の肺動脈の病理組織(Fig. 6-1)において、肺動脈の中膜には強い肥厚を認めているのに対し、肺胞壁の組織は正常という独特な所見を認めた。手術拒否による死亡例(case11: Clover型)の病理組織

Table 1 Clinical profile of 13 patients

Case No.	Group	Diagnosis	GA	Birth weight (g)	Apgar score (1min/5min)	DA	HF	PHA	PA Type	Karyotype	Artificial Ventilation	Surgical Therapy	Outcome
1	A	antenatal	39	3462	8/7	-	-	-	C	Normal	after birth	PA plication → Glenn*	Alive(3years)
2	A	antenatal	40	3492	1/9	-	-	-	C	Normal	after birth	ICR(2months)	Alive(8years)
3	A	antenatal	40	3120	3/8	+	-	-	C	Normal	need no	ICR(1months)	Alive(8years)
4	A	antenatal	39	3470	8/8	+	-	-	C	Normal	need no	PDA ligation → ICR(2years)	Alive(13years)
5	A	postnatal	39	3050	9/9	-	-	-	C	22q11,2deletion	need no	ICR(2years)	Alive(14years)
6	A	postnatal	39	2732	8/8	-	-	-	C	Normal	need no	ICR(6months)	Alive(17years)
7	D	antenatal	-	-	-	-	-	+	B	-	-	-	IUFD
8	D	antenatal	-	-	-	-	-	-	C	Trisomy21	-	-	IUFD
9	D	antenatal	36	3157	4/5	-	+	+	B	Normal	after birth	-	Dead at 1.5hour
10	D	antenatal	36	2216	2/4	-	+	+	B	Normal	after birth	-	Dead at 1day
11	D	antenatal	35	2402	5/6	-	-	-	C	Normal	after birth	-	Dead at 2months (Refusal of ope)
12	D	postnatal	41	3050	9/9	-	-	-	C	Normal	need no	ICR(2months)	Dead at 2months (Tracheal stenosis PAsing)
13	D	postnatal	39	2900	3/8	-	-	-	C	Normal	after birth	ICR(1months)	Dead at 2years

GA: gestational age (week), DA: ductus arteriosus, HF: hydrops fetalis, PHA: polyhydramnios, B: Balloon type, C: Clover type, ICR: intra cardiac repair, IUFD: intrauterine death, * : case1 has a large muscular VSD (Fontan candidate)

	PHA	HF	PDA
Group A (6cases)	0	0	2
Group D (7cases)	3	2	0

PHA: polyhydramnios, HF: Hydrops fetalis, PDA: Patent ductus arteriosus.

Fig. 1 Fetal period of TF/APV

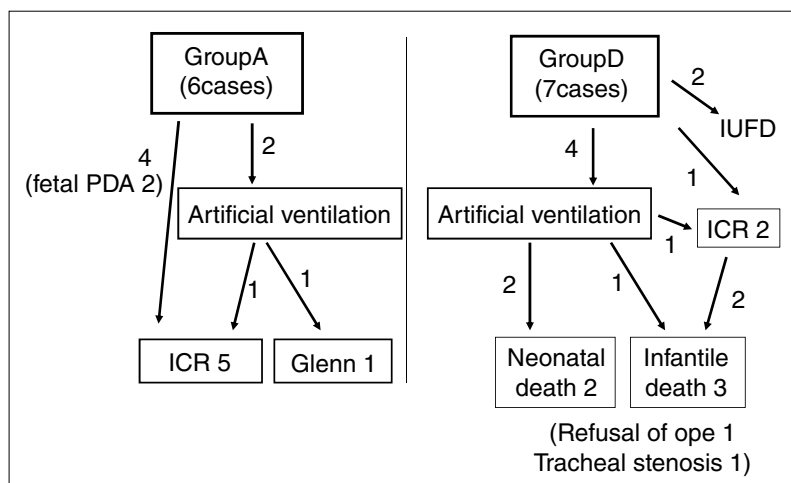


Fig. 2 Postnatal period of TF/APV

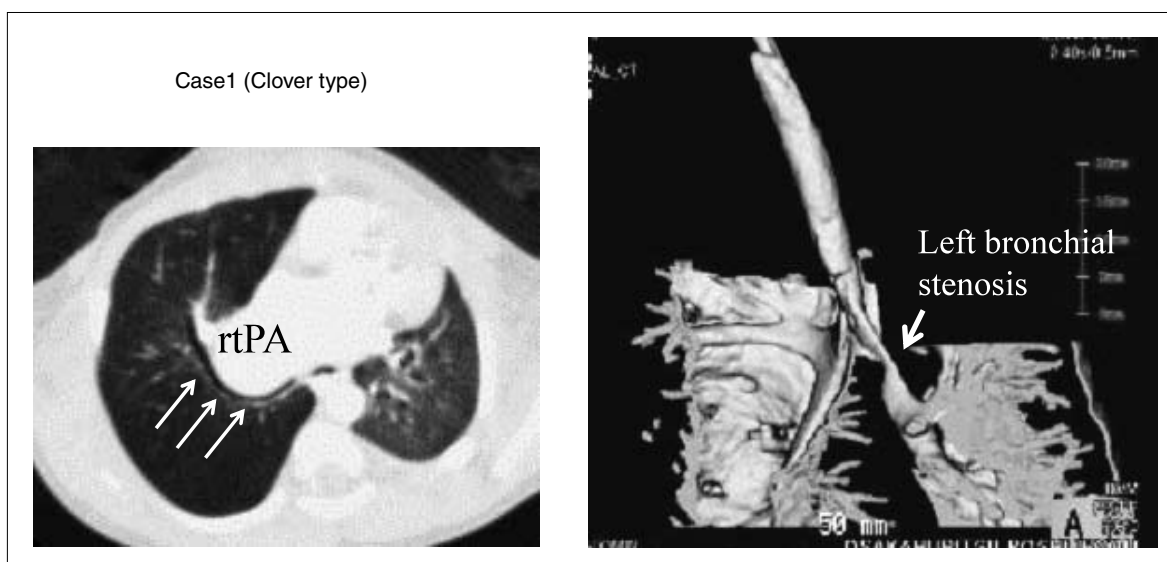


Fig. 3 CT images of bilateral main bronchial stenosis (case1)

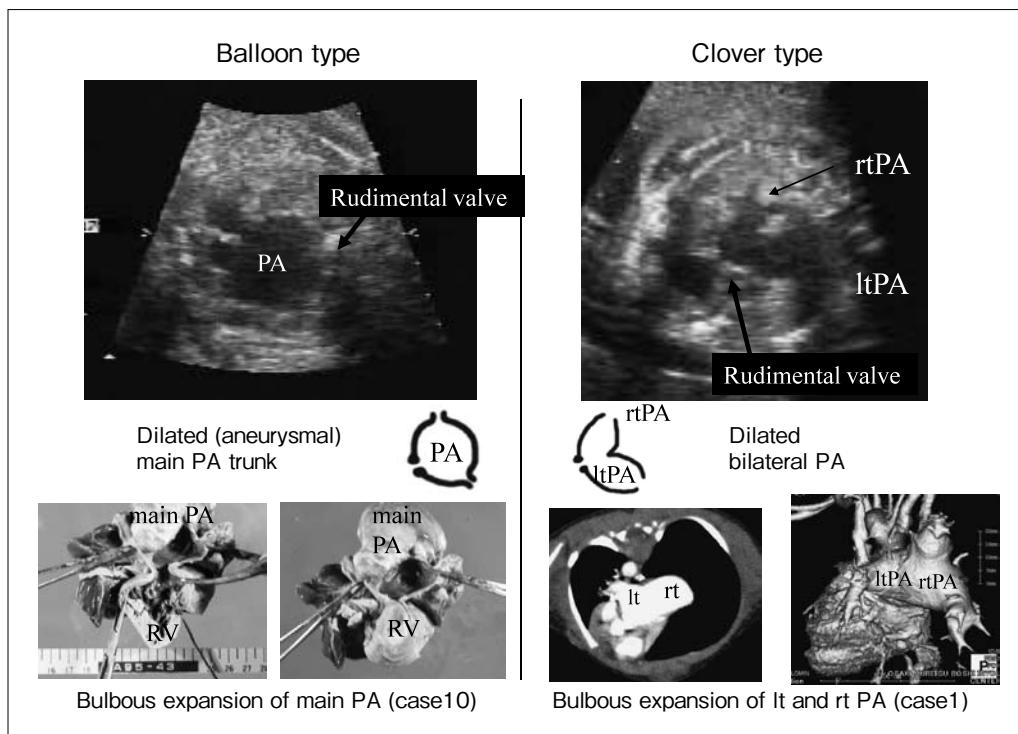


Fig. 4 Configuration of pulmonary artery in TF/APV



Fig. 5 Excurved supra vena cava compressed by pulsative dilated pulmonary artery (arrow)

では、死亡するまでの2カ月間の人工換気により肺胞レベルの障害は認めていたが、肺動脈壁の組織は正常であった(Fig. 6-2)。2歳で呼吸不全により死亡した例(case13: Clover型)は肺の拡張傾向が強くと再生像を認め、慢性気管支肺異形成(CBPD)像を呈していたが、肺動脈壁の組織は正常であった(もう1例はIUFD例で浸軟が強くと肺の組織評価はできなかった)。

5. Cardiovascular profile score (Table 2)

対象例中の9例が胎児診断例であった。心胸郭断面比(cardiac thoracic area ratio: CTAR)の平均が40%と大きく、臍帯動脈RI(resistance index)も平均0.76と高値であった。2群間の検討をしたところ、CTAR、LV Tei indexでは有意差はなかったが、RV Tei indexはD群の方が有意に高値であった($p < 0.05$)。

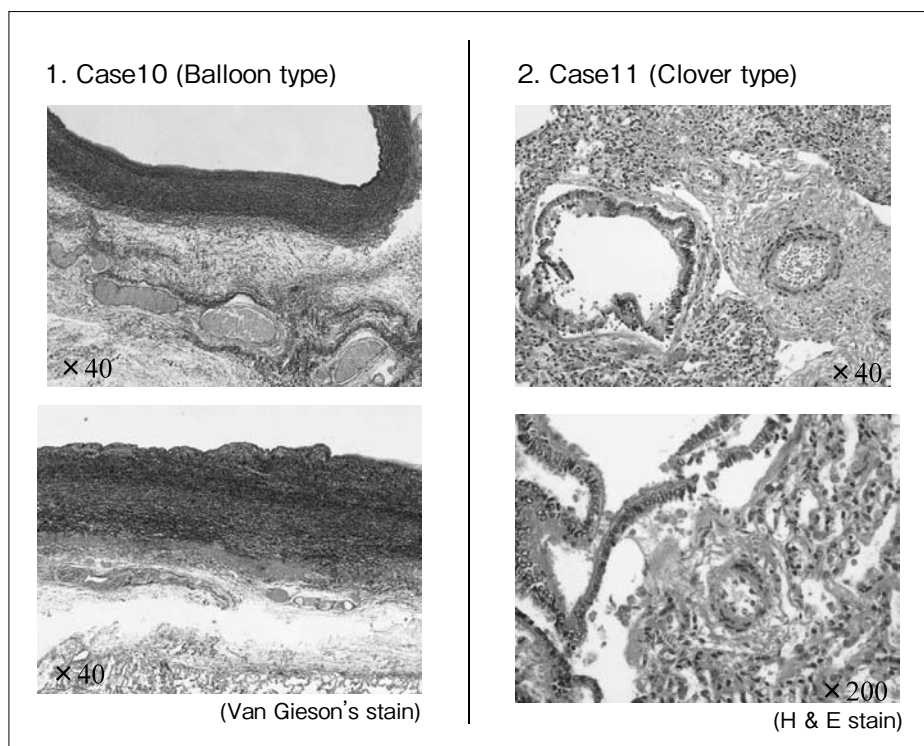


Fig. 6 Pathological findings of case10(Balloon type) and case11 (Clover type) : The media of pulmonary artery was very thick in case10. In contrast, the media of pulmonary artery was normal in case11(Clover type)

Table 2 Cardiovascular profile of antenatal 9 patients

Case No.	Group	CTAR(%)	LV Tei	RV Tei	UmA -RI
1	A	39	0.33	0.13	0.63
2	A	40	0.59	0.31	0.83
3	A	40	0.32	0.15	0.83
4	A	40	0.8	0.04	0.86
7	D	54	1.15	0.88	-
8	D	32	0.69	1.04	-
9	D	40	0.56	0.66	0.69
10	D	35	1.48	1.01	0.69
11	D	40	0.45	0.48	-

CTAR: cardiac thoracic area ratio, LV Tei: Tei index of left ventricle, RV Tei: Tei index of right ventricle, UmA-RI: resistance index of umbilical artery, - : no data

6. 染色体検査(G-band)

IUFDとなったcase7以外に対して施行しており、case8は21trisomyと診断された。また22q11.2部分欠失の遺伝子検査(FISH法)に関しては、2例(case6, 7)を除いた11例に施行しており、case5で確定診断となっている。

考 察

ファロー四徴兼肺動脈弁欠損(TF/APV)は、ファロー四徴の3%に認める³⁾先天性心疾患の中でも比較的稀な疾患である。著明に拡大した特徴的な肺動脈および予後不良なことから、出生後の症例報告は以前より散見されている⁴⁾。また最近では胎児診断症例の報告が増加している。以前われわれは胎児期の心機能と予後に

ついで報告を行ったが²⁾、出生後の呼吸状態や生命予後について述べた報告は少ない。Moon-Gradyらは、TF/APVの死亡例において肺動脈弁輪径が有意に大きかったということと肺動脈径も大きかったと述べている⁵⁾。しかしながらTF/APVの肺動脈は、肺動脈狭窄および逆流によって拍動が強いため、実際に肺動脈の径を正確に計測するのは困難である。また肺動脈の著しい拡大のために、径を計測する部位も判断し難い。そこで今回、生命予後による群ごとでの胎児期・出生後の臨床経過に加えて肺動脈形態での検討を行った。

われわれの症例において、死亡群中3例に羊水過多を認めた。それらは全例肺動脈形態がBalloon型であったことから、球状に著しく拡大した肺動脈が食道を圧迫することによって羊水の嚥下が困難となり、結果として羊水過多となったと推測された。また死亡群中2例に認めた胎児水腫についても、肺動脈がBalloon型であり、球状の肺動脈が接している上大静脈が圧迫されるために、Johnsonらも述べている⁶⁾ように中心静脈圧が上昇することによって胎児水腫となることが推察された。実際、結果で示したように、われわれの症例においても胎児心エコーで上大静脈の彎曲を確認した。そしてBalloon型肺動脈を伴った死亡群の症例は、IUDFもしくは出生直後の蘇生処置に反応せず早期に死亡した。

死亡群7例中4例に施行した病理解剖所見からは、結果において述べたように、肺動脈形態がBalloon型の児においては、組織学的に肺胞は正常であるのに対して肺動脈壁には胎児期から既に強い障害のある可能性が示唆された。RabinovitchらもTF/APVにおいて肺動脈の一次的な障害を認めたと述べている⁷⁾。Balloon型の児においては、そのような胎児期からの肺動脈組織の障害によって出生直後から肺静脈還流血が乏しいために、呼吸不全ばかりでなく血行動態的にも状態が悪くて、予後が不良である可能性が考えられた。

対象例中の9例が胎児診断例であった。そのうち8例について、われわれは以前、胎児心エコー検査による超音波ドプラ法を用いてTei indexを含めた胎児の心室機能と生命予後との関係を明らかにして報告した²⁾。そして、その後に経験した症例(case1)において、胎児心エコー検査で肺動脈逆流時間-右室駆出時間比(PIT/RET)0.82, LV Tei index 0.33, RV Tei index 0.13であり、文献における生存群(PIT/RET = 1.02 ± 0.20, LV Tei index = 0.54 ± 0.21, RV Tei index = 0.30 ± 0.28)に位置していたことから、心機能的には出生後も治療に反応すると予測していた。実際にその症例は、出生後両側気管支狭窄が重度でその治療を要した(両側気管支

外ステント術)が、心機能は良好で現在も外来通院中である。そして、前述の通り、case1を含めた9例で2群間の検討をしたところ、CTAR, LV Tei indexでは有意差はなかったが、RV Tei indexは死亡群の方が有意に高値であった($p < 0.05$)。そのことから、先行研究で示した通り、胎児期からの右心負荷の重症度が予後に影響を与えていたと考えられた。

また、かつて本疾患は発生学的に動脈管の無形成(agenesis)が必要であり、そのために肺動脈が拡大するとされていた⁸⁾。Ettedguiらもこの疾患において動脈管の閉鎖が胎児期の生存には必要と述べている⁹⁾。しかし、その後のPachiratらの4例報告中2例で動脈管開存例が含まれ¹⁰⁾、またMoon-Gradyらの症例にも動脈管開存例が4例含まれている⁵⁾し、ほかにも動脈管合併TF/APVの症例報告は散見されている^{3, 11)}。2001年にはBeckerも動脈管の無形成はこの疾患の特徴ではなく、拡張期圧の低下および酸素濃度の高い動脈血を原因として動脈管が早期に閉鎖したのだらうと述べている¹²⁾。われわれの症例においても生存群の2例において胎児期より動脈管を確認している。うち1例では出生後に動脈管開存のために心不全となり動脈管結紮術を施行した(case4)。さらに、出生後診断例の生存群の中には、胎児期には動脈管が開存していた症例も含まれている可能性がある。われわれは以前、動脈管開存の症例は心機能も良く予後良好であることを報告した²⁾。また、Volpeらも動脈管のない症例は肺動脈が有意に太かったと述べている¹³⁾。推測として、動脈管がないと右心室から駆出される血流の圧負荷が直接肺動脈にかかるため、胎児期より肺動脈壁の障害も強くなること、およびBalloon型の形態となりやすく、それらが予後に影響することが考えられた。それに対してClover型の中には出生後も動脈管を認めた例があることから、少なくとも胎児期遅くまで動脈管があつて、そのために負荷がBalloon型に比し弱いため肺動脈の障害も強くなく、また形態も二股のまま維持されていることが推測された。一方、case8がClover型であったにもかかわらずIUDFとなった原因としては、21trisomyという染色体異常による肺血管病変を合併していた可能性があると考えられた。

呼吸器症状について、まず生存群6例においては、うち3例が出生後から遠隔期までを通して、有意な呼吸器症状を認めなかった。ほかの2例(case2, 3)では、新生児期に強い喘鳴などの症状があり、気管支ファイバースコープで両側気管支狭窄を認めたことから、心内修復術時に両側肺動脈縫縮術も併せて施行された。残りの1例については結果でも示したように出生直後

に強い呼吸不全を呈したが両側肺動脈縫縮術および外ステント手術などにより呼吸状態は安定した。一方の死亡群においては、出生した5例中4例が直後より人工換気を要した(Table 1)ことから、生存群と比較して呼吸不全が強かったとも考えられる。しかしながら、前述の通り、生存群に比し死亡群では胎児期から心機能が不良であったことから、それらの症例は心不全も合併していたかもしれない。そのため、2群間での正確な呼吸器症状の重症度の比較は困難であった。

死亡群7例中4例では、肺動脈形態がClover型であるにもかかわらず、死亡の転帰をとった(Table 1)が、生後2カ月で死亡したcase11は両親の承諾がとれず手術しなかった症例であるので、手術していれば生存していた可能性がある。Case13は、生後1カ月で呼吸不全のため人工換気を開始。気管支ファイバースコープで両側気管支狭窄・扁平化を確認。心内修復術を施行したが、その後も人工換気の継続を要し、2歳9カ月で肺病変の進行により死亡した。Case12は新生児期より喘鳴があり、CTで左肺動脈起始異常(PASling)および重症気管支狭窄の合併を診断し、他院にて生後2カ月で気管形成術(slide法)と心内修復術を同時に施行。体外循環時間が長時間(400分)となり、術後の難治性不整脈により急性期に死亡した。

それらの経過から、死亡群中のClover型の症例においては、いずれも染色体異常、気管・肺病変などの合併症もしくは他の理由(手術拒否)が転帰に影響を与えており、それらがなければ積極的な治療に反応していたかもしれないと考えられた。

以上の結果より、TF/APVにおいては、胎児期の動脈管開存は予後良好を示唆し、羊水過多および胎児水腫は予後不良を示唆していた。また肺動脈の形態が「Balloon型」か「Clover型」かによって生命予後を予測し得ると考えられた。ただ一方で、「Clover型」であっても、合併症など他の因子によって予後が大きく影響される場合もあり、そのことを念頭に置く必要があると考えられた。

以上の内容は、第44回日本小児循環器学会総会・学術集会(2008年7月・神戸)にて会長要望演題の一部として発表した。

謝辞

御多忙の中、症例の病理組織を検討して下さった大阪府立母子保健総合医療センター検査科中山雅弘部長先生に深謝いたします。

【参考文献】

- 1) Siwik ES, Erenberg FG: Tetralogy of Fallot, in Allen HD(ed): Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents 7th edition. 2008, pp905-909
- 2) Inamura N, Kado Y, Nakajima T, et al: Left and right ventricular function in fetal tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve. *Am J Perinatol* 2005; **22(4)**: 199-204
- 3) Podzimkova J, Hickey MS, Slavik Z, et al: Absent pulmonary valve syndrome with intact ventricular septum: role of ductus arteriosus revisited. *Int J Cardiol* 1997; **61(2)**: 109-112
- 4) Grotenhuis HB, Nijveld A, Backx A: Absent pulmonary valve syndrome with intact ventricular septum and patent ductus arteriosus: report of two cases and a short review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2003; **75(1)**: 280-282
- 5) Moon-Grady AJ, Tacy TA, Brook MM, et al: Value of clinical and echocardiographic features in predicting outcome in the fetus, infant, and child with tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve complex. *Am J Cardiol* 2002; **89(11)**: 1280-1285
- 6) Johnson P, Sharland G, Allan LD, et al: Umbilical venous pressure in nonimmune hydrops fetalis: correlation with cardiac size. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **167(5)**: 1309-1313
- 7) Rabinovitch M, Grady S, David I, et al: Compression of intrapulmonary bronchi by abnormally branching pulmonary arteries associated with absent pulmonary valves. *Am J Cardiol* 1982; **50(4)**: 804-813
- 8) Emmanouilides GC, Thanopoulos B, Siassi B, et al: "Agenesis" of ductus arteriosus associated with the syndrome of tetralogy of Fallot and absent pulmonary valve. *Am J Cardiol* 1976; **37(3)**: 403-409
- 9) Ettetdgui JA, Sharland GK, Chita SK, et al: Absent pulmonary valve syndrome with ventricular septal defect: role of the arterial duct. *Am J Cardiol* 1990; **66(2)**: 233-234
- 10) Pachirat O, Seward JB, O'leary PW: Absent Pulmonary Valve: Echocardiographic Features. *Echocardiography* 1997; **14(2)**: 129-134
- 11) Galindo A, Gutiérrez-Larraya F, Martínez JM, et al: Prenatal diagnosis and outcome for fetuses with congenital absence of the pulmonary valve. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28(1)**: 32-39
- 12) Becker R, Schmitz L, Guschmann M, et al: Prenatal diagnosis of familial absent pulmonary valve syndrome: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **17(3)**: 263-267
- 13) Volpe P, Paladini D, Marasini M, et al: Characteristics, associations and outcome of absent pulmonary valve syndrome in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **24(6)**: 623-628