Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 35(3): 164–171 (2019)

Review
【日本小児循環器学会功労賞記念寄稿 6】

肺動脈弁欠損を伴う Fallot 四徴症のラット胎仔心臓肺断面像

門間 和夫[1)]，豊島 勝昭[1, 2)]

[1)] 東京女子医科大学循環器小児科
[2)] 神奈川県立こども医療センター新生児科

Tetralogy of Fallot with Absent Pulmonary Valve in the Rat: Fetal Heart and Lung Cross-Sectional Morphology

Kazuo Momma[1)] and Katsuaki Toyoshima[1, 2)]

[1)] Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan
[2)] Department of Neonatology, Kanagawa Children's Medical Center, Kanagawa, Japan

Bis-diamine was administered at a dose of 200 mg/kg to 40 pregnant rats on the 9th and 10th days of gestation. Following cervical dislocation of the rats on the 21st day, the fetuses were delivered by cesarean section and were frozen immediately in acetone cooled to −76°C with dry ice. Each frozen fetal thorax was cut transversely and the sectioned surface was serially photographed with a stereoscopic microscope (Wild Photomacroscope) at intervals of 500 μm. Of the 330 fetuses, 46 had tetralogy of Fallot and absent pulmonary valve (TF/APV).
In those with TF/APV, a large aorta was overriding a large ventricular septal defect. The right ventricular infundibulum was minimally stenotic, and the pulmonary valve was absent with a small residual ridge on the valve ring. The pulmonary arteries (PAs) were generally enlarged, particularly at the right and left pulmonary hilar regions, and compressed and obstructed the adjacent trachea and bronchi. The diameter of the enlarged PAs was equal to or as much as twice the diameter of the aorta. In normal fetuses, the diameter of the right and left PAs was half the aortic diameter. The bronchial obstruction in TF/APV extended peripherally. Pericardial and pleural effusions were mildly increased. Both ventricles were mildly enlarged. The thymus was either hypoplastic or absent. These pictures show wide-spread obstruction of the fetal trachea and bronchi in TF/APV.

Keywords: tetralogy of Fallot, absent pulmonary valve, bronchomalacia, bronchial obstruction, neonatal respiratory failure

肺動脈弁欠損を伴う Fallot 四徴症（TF/APV）は肺動脈弁欠損症候群（APVS）とも呼ばれ，しばしば予後不良である．本症は周産期医療における胎児心エコー検査上重要な疾患である．Bis-diamine は強力な teratogen でラットに先天性心疾患と胸腺低形成を生じる．Bis-diamine 200 mg を妊娠 9 日と 10 日にラット 40 匹に胃内注入し，満期 21 日目に胎仔を全身急速凍結法，凍結ミクロトーム，実体顕微鏡（Wild M400）を用いて 0.5 mm 毎の胸部横断面を連続写真で記録した．330 胎仔に各種先天性心疾患（90%），胸腺低形成（100%）を生じた．肺動脈弁欠損を伴う Fallot 四徴症が 46 例にあり，その記録で次の所見が得られた．全例大きい心室中隔欠損があり，太い大動脈が心室中隔欠損に騎乗して起始していた．右室漏斗部はやや狭く，肺動脈弁は痕跡的または全く欠損し，動脈管は欠損していた．主肺動脈と左右肺動脈は拡大し，左右肺門部で最も大きく，気管と気管支を圧排して閉塞していた．これら肺動脈弁欠損を伴う Fallot 四徴症の生体内断面図を胎児エコーモデル図譜として提示する．

著者連絡先：〒162–8666 東京都新宿区河田町 8–1　東京女子医科大学循環器小児科　門間和夫（E-mail: kmomma@iris.ocn.ne.jp）
doi: 10.9794/jspccs.35.164

はじめに

肺動脈弁欠損を伴う Fallot 四徴症（TF/APV）は肺動脈弁欠損症候群（APVS）[1–3] とも呼ばれ，胎生期に心不全で死亡[2] することがあり，拡大した肺動脈の圧迫による気管と気管支の狭窄により生後呼吸不全を生じ，心臓修復手術後に呼吸不全で死亡することもある[3–6]．30%は 22q11.2 欠失症候群を合併[4] している．本症は周産期医療における胎児心エコー検査の重要な疾患[7–9] である．

ラット胎仔の全身急速凍結法による凍結標本を凍結ミクロトームで切り，その断面の肺心臓大血管像（写真）から種々の計測を行う方法は 50 年前に動脈管の研究用に Karolinska 研究所で開発され[10]，40 年前から私も用いてきた[11]．催奇形薬 bis-diamine は妊娠ラットに大量投与するとその胎仔の 90%に心臓大血管疾患を生じる[12, 13]．その 16%が TF/APV である[12]．ここでは bis-diamine によりラット胎仔に生じた TF/APV の連続断面カラー写真（未発表）を図譜として提示する．これらの TF/APV の心臓肺断面カラー写真から気管と気管支の閉塞が明瞭に理解される．本論文で示した図が本症の胎児エコー診断に役立てば幸いである．

方　法

ラット満期胎仔の全身急速凍結法による実験[11–13] を次のように行った．ラットの妊娠期間は 21.5 日なので，妊娠 21 日目に親ラットを頸椎脱臼法で安楽死させ，ただちに帝王切開で取り出した胎仔を胎盤つ

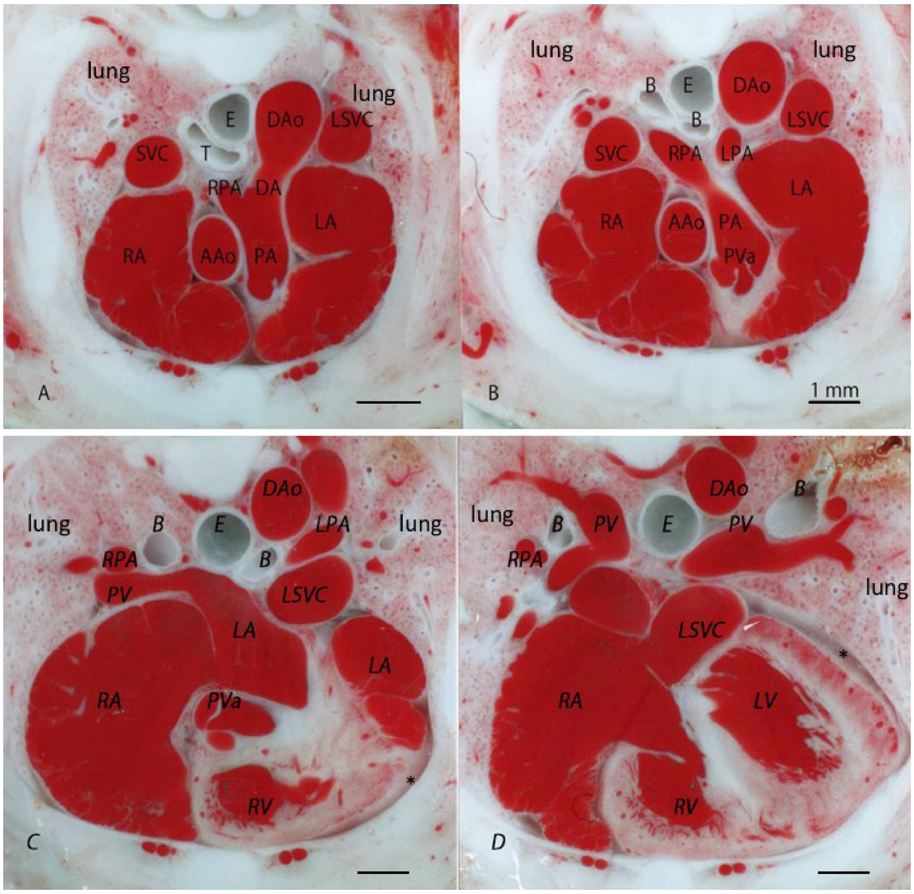

Fig. 1　Normal heart, normal pulmonary arteries and bronchi in a fetus with bis-diamine treatment

Abbreviations in figures: A: anterior. AAo: ascending aorta. AoA: aortic arch. AoV: aortic valve. B: broncus. Ca: caudal. Cr: cranial. DA: ductus arteriosus. DAo: descending aorta. E: esophagus. L: left. LA: left atrium. LPA: left pulmonary artery. LSVC: left superior vena cava. LV: left ventricle. P: posterior. PA: pulmonary artery. PV: pulmonary vein. PVa: pulmonary valve. R: right. RA: right atrium. RV: right ventricle. RVI: right ventricle infundibulum. SVC: superior vena cava. T: trachea. TF: tetralogy of Fallot. Scale: 1 mm. Asterisk: Pleural and pericardial fluid. White Arrowheads: compression by pulmonary artery to B.

きのままドライアイスーアセトン（−76℃）に投入して瞬時に凍結した．凍結した胸部横断面（transverse）を凍結ミクロトームで切り，断面を 0.5 mm 毎に実体顕微鏡（Wild 400）で撮影する．1 個体の胸部から約 20 断面を撮影した．

Bis-diamine による TF/APV はつぎのように作製[12, 13]した．妊娠 9 日目と 10 日目に Wistar ラット 40 匹に bis-diamine 200 mg を胃内注入し，妊娠 21 日に胎仔を調べると，合計 330 匹の胎仔の 90％に心疾患があり，16％が TF/APV であった．

結　果

Fig. 1 と Fig. 2 に正常ラット胎仔（Control）の横断面を示す．Fig. 1 は bis-diamine 投与後，Fig. 2 は投与なしである．主肺動脈が太い動脈管で下行大動脈につながり（Fig. 1A, Fig. 2C），左右肺動脈は細い．食道，気管，気管支は太く開いている．わずかに心嚢液がある．人と異なり左側上大静脈（LSVC）がある．

Fig. 3 以下は Fig. 6A, C 以外全てビスダイアミン投与ラットである．

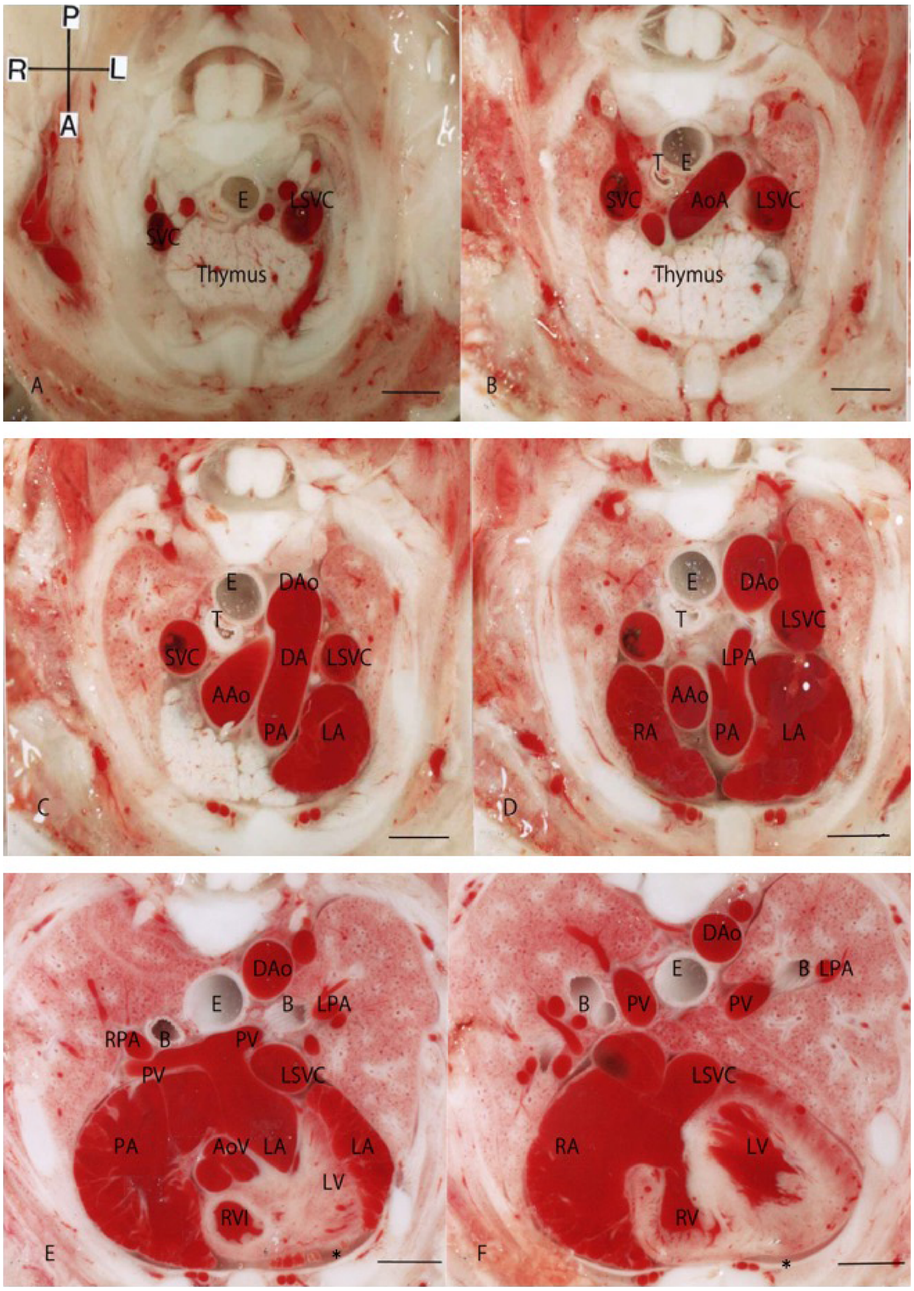

Fig. 2　Normal heart, pulmonary arteries, and bronchi in control fetus

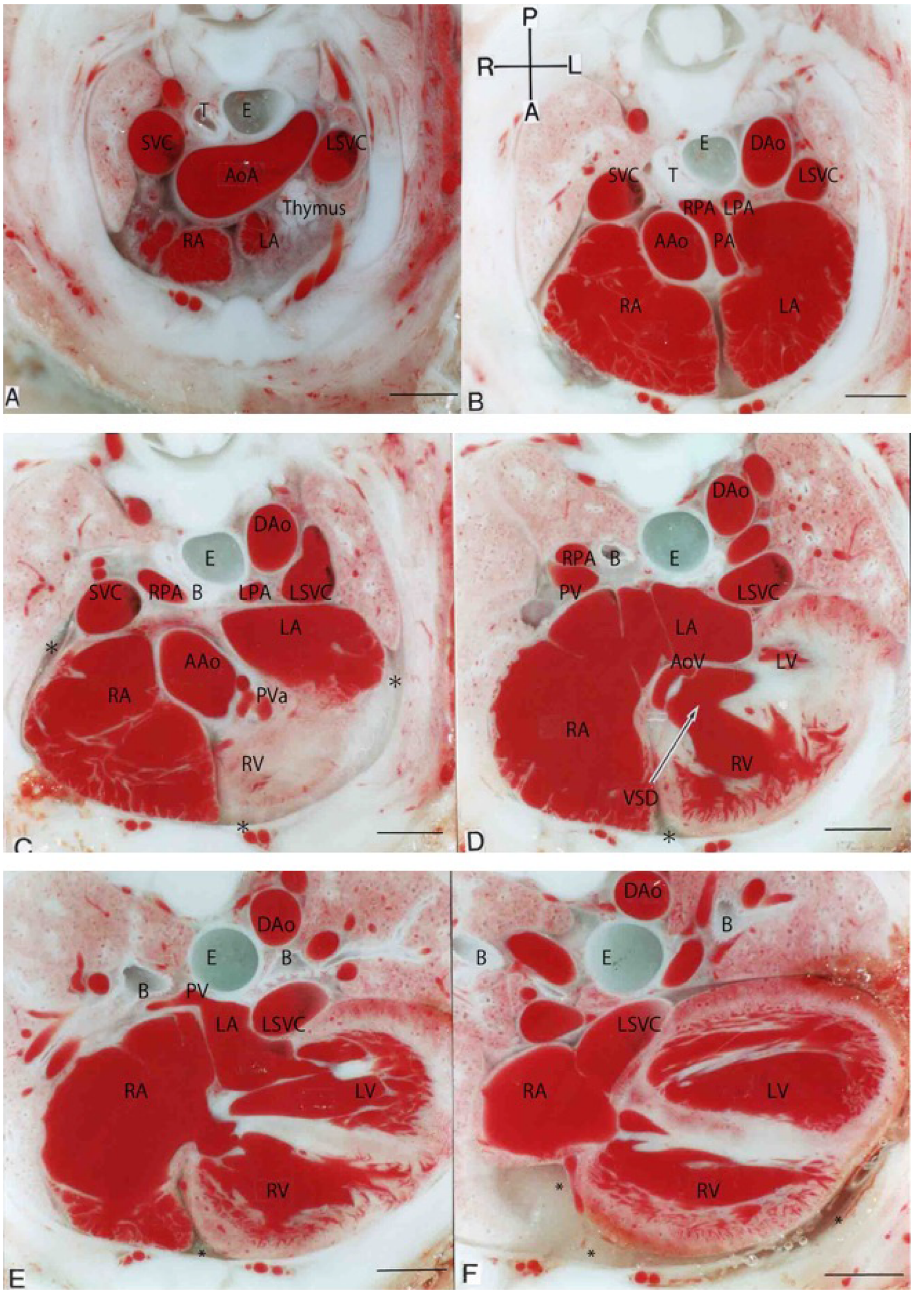

Fig. 3　Tetralogy of Fallot, severe valvular PS, small thymus and small amount of fluid (*)

Fig. 3 は高度の肺動脈弁狭窄を伴う Fallot 四徴症である．大きい心室中隔欠損があり，太い大動脈が騎乗している．肺動脈は細い．少量の心嚢液がある．

Fig. 4 は肺動脈弁欠損の Fallot 四徴症である．右室漏斗部（RVI）は Control とほぼ同じ太さがある．肺動脈弁は全く欠損し，主肺動脈と左右肺動脈は大動脈より太く，気管が細く，気管支は扁平で閉塞がある．心嚢液と胸水の増加がある．

Fig. 5 は Fig. 4 よりも高度な肺動脈拡大例である．右室漏斗部は Control とほぼ同じ太さがある．痕跡的な肺動脈弁が認められる．左右肺動脈は肺門部で大動脈の 2 倍にまで拡大している．肺門部より末梢まで肺動脈と伴走する気管支が，拡大した肺動脈により圧迫されて閉塞していることが明らかである（Fig. 5B）．

Fig. 6A，B は角度をつけた横断面で，B で肺門部より末梢まで肺動脈と伴走する気管支が拡大した肺動脈により閉塞していることが明らかである．

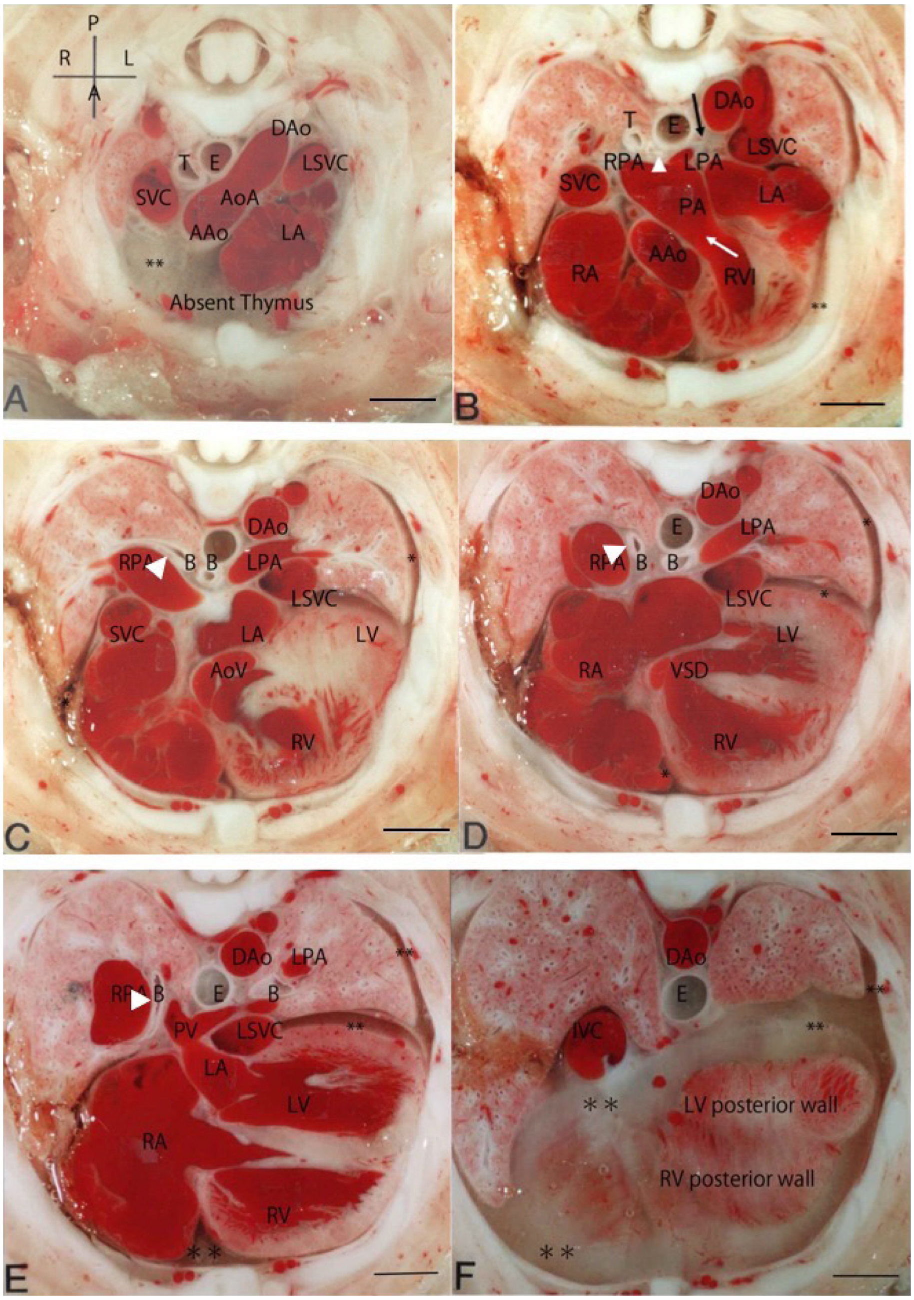

Fig. 4　Tetralogy of Fallot, enlarged RPA and LPA, absent DA (black arrow) absent PVa with remnant (white arrow), flat obstructed bronchi (white arrowheads), and increased fluid (**)

考　察

ラット胎仔の TF/APV では肺動脈から右室へ拡張期に逆流を生じて右室の拡張と筋量増加を生じる．また心嚢液と胸水の増加も生じる．これらの変化は比較的軽度で肺動脈弁輪部の径と相関し，この径が正常の 50％以上の場合に生じる[12]．

TF/APV 重症例では気管，気管支閉塞が最大の問題である．この図譜から肺動脈に伴走する広い範囲の気管支の完全閉塞が明瞭に読み取れる．

TF/APV の大部分は TF と動脈管欠損で生じる．TF/APV はしばしば 22q11.2 欠失症候群に合併[4, 14, 15]して生じる．22q11.2 欠失症候群の胎児診断例の報告[15]では Fallot 四徴症の 30％が TF/APV であった．22q11.2 欠失症候群の心疾患は Fallot 四徴症と咽頭弓動脈系の異常が多い[16, 17]．ビスダイアミンで生じ

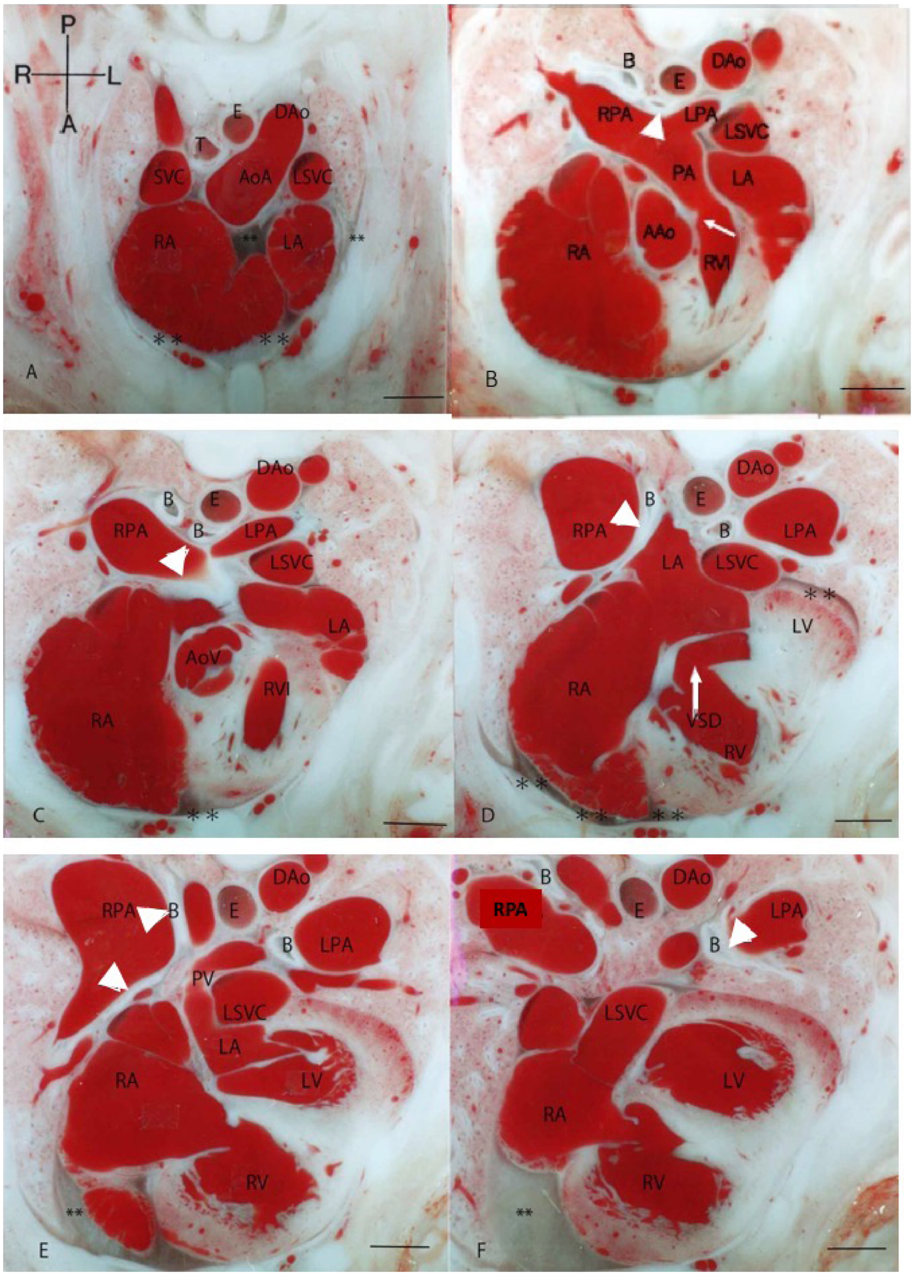

Fig. 5 Tetralogy of Fallot, enlarged RPA and LPA, absent PVa with remnant (white arrow), flat obstructed bronchi (white arrowheads), and increased fluid (**)

る心疾患も Fallot 四徴症と咽頭弓動脈系の異常が多く[17,18]，22q11.2 欠失症候群の病態生理を考える基礎的資料となりうる．

TF/APV は胎児心臓超音波検査で，不完全な遺残様の肺動脈弁および閉鎖不全と著明な肺動脈と右室の拡大，そして大きな心室中隔欠損などの特徴で診断される[7]．出生後は重篤な呼吸障害を生じることがあるが，ビスダイアミン投与ラットの本論文図は主大動脈や左右肺動脈の拡大による気道圧迫を可視化した．

これまでの本症の胎児エコー診断の報告では，気管，気管支の圧迫の診断までなされた報告はない．臨床において肺動脈の形態と気道への影響は重要で，本論文は，本症の重症度の予測や治療方法の開発につながる胎児エコーモデル図譜と考える．

おわりに

肺動脈弁欠損を伴う Fallot 四徴症重症例では気管，

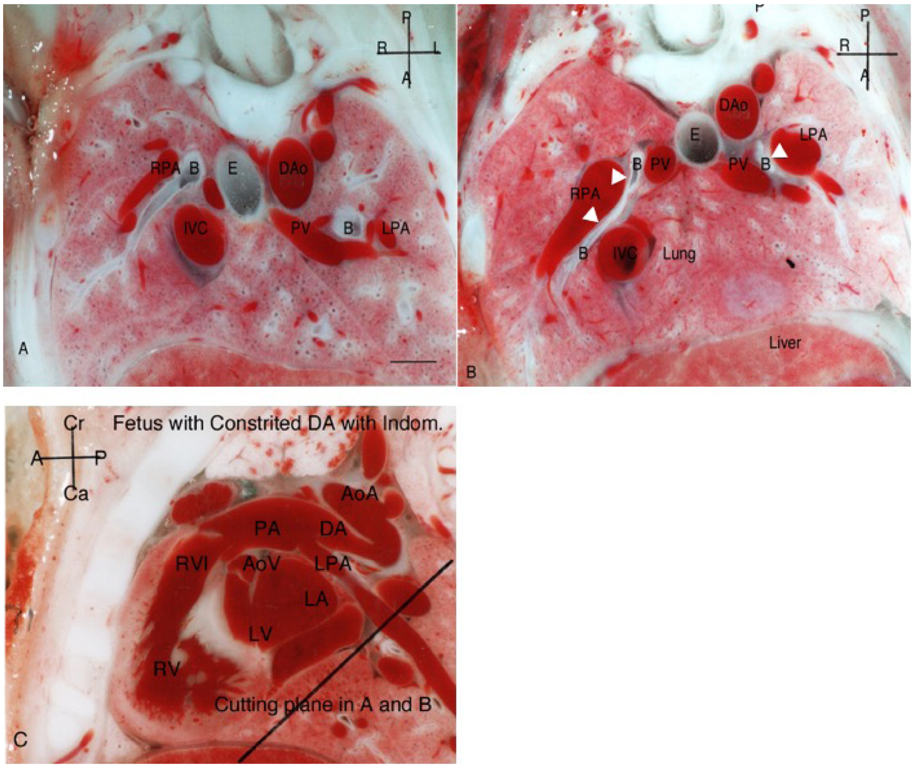

Fig. 6 A. Normal fetus. B. TF with absent PVa, large RPA and LPA compressing bronchus (white arrowheads). C. Sagittal cut of the heart and cutting plane of A and B

気管支閉塞が最大の問題である．この図譜が本症の胎児診断に役立ち，さらに本症の予後改善に役立つ研究の出発点になれば幸いである．

謝 辞

英文 check は湘南鎌倉総合病院内科 Joel Branch 医師によりました．

利益相反

本稿について開示すべき利益相反（COI）はありません．

引用文献

1) Siwik ES, Erenberg F, Zahka KG: Tetralogy of Fallot, in Allen HD, Shaddy RE, Driscoll DJ, et al (eds): Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult. 7th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2008, pp 888–910
2) 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**: 623–628
3) Norgaard MA, Alphonso N, Newcomb AE, et al: Absent pulmonary valve syndrome: Surgical and clinical outcome with long-term follow-up. Eur J Cardiothorac Surg 2006; **29**: 682–687
4) Galindo A, Gutierrez-Larrava F, Martinez JM, et al: Prenatal diagnosis and outcome for fetuses with congenital absence of the pulmonary valve. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; **28**: 32–39
5) Johnson P, Sharland G, Allan LD, et al: Umbilical venous pressure in non-immune hydrops fetalis: Correlation with cardiac size. Am J Obstet Gynecol 1992; **167**: 1309–1313
6) Ravinovitch 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**: 804–813
7) 河津由紀子，稲村　昇，石井　良，ほか：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．日小児循環器会誌 2010; **27**: 88–95 (Kawazu Y, Inamura N, Ishii R, et al: Prognosis in tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve. Pediatr Int 2015; **57**: 210–216)
8) 森川良行：ファロー四徴兼肺動脈弁欠損の生命予後と管理．日小児循環器会誌 2010; **27**: 96–97
9) 稲村　昇：周産期医療における胎児心エコー検査の役割．日小児循環器会誌 2006; **23**: 4–13
10) Hörnblad PY, Larson KS: Studies on closure of the ductus arteriosus 1. Whole-body freezing as improvement of fixation proceedures. Cardiologia 1967; **51**: 231–241
11) Momma K, Nishihara S, Ota Y: Constriction of the fetal ductus arteriosus by glucocorticoid hormones. Pediatr Res 1981; **15**: 19–21
12) Momma K, Ando M, Takao A: Fetal cardiac morphology of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve in the

rat. Circulation 1990; **82**: 1343–1351
13) 門間和夫：ラット胎仔先天性心疾患の断面像—胎児心エコーのための 22q11.2 欠失症候群モデル動物図譜として—．日小児循環器会誌 2018; **34**: 55–62
14) Momma K: Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. Am J Cardiol 2010; **105**: 1617–1624
15) Boudjemline Y, Fermont I, Le Bidois J, et al: Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac defects: A 6-year prospective study. J Pediatr 2001; **138**: 520–552
16) 内田敬子，山岸敬幸：大動脈弓の発生とその異常．山岸敬幸，白石　公(編)：先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学．東京，メジカルビュー社，2007, pp 143–150
17) Momma K, Ando M: Anomalies of the aortic arch and arterial duct induced by small doses of bis-diamine in fetal rats. Cardiol Young 1998; **8**: 172–179
18) Kuribayashi T, Roberts WC: Tetralogy of Fallot, truncus arteriosus, abnormal myocardial architecture and anomalies of the aortic arch system induced by bis-diamine in rat fetuses. J Am Coll Cardiol 1993; **21**: 768–776