

Review

【日本小児循環器学会功労賞記念寄稿 8】

ラット胎仔胸腺欠損，大動脈弓離断，血管輪の胸部断面像

門間 和夫

東京女子医科大学循環器小児科

Cross-Sectional Morphology of Fetal Absent Thymus, Interrupted Aortic Arch, and Vascular Ring in Rats

Kazuo Momma

Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Bis-diamine is a potent teratogen in rats which induces conotruncal diseases and thymic hypoplasia similar to those seen in chromosome 22q11 deletion syndrome in humans. The precise mechanism of the cardiac teratogenic effects of bis-diamine is unknown. Bis-diamine was administered to 40 pregnant rats on the 10th day of gestation at a dose of 200 mg. Following cervical dislocation of these rats on the 21st day of gestation, the fetuses were delivered by Cesarean section and were then frozen immediately in acetone cooled to -76°C with dry ice. Each frozen fetus thorax was cut transversely and the section surface was serially photographed with a stereoscopic microscope (Wild M400 Photomicroscope) every 500 microns. The following cardiac diseases were recorded in 330 fetuses: tetralogy of Fallot (16%), tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve (14%), tetralogy of Fallot with pulmonary valvular and infundibular atresia (38%), truncus arteriosus (10%), ventricular septal defect (3%), interrupted aortic arch type B (2%), and atrioventricular septal defect (2%). These diseases are animal models of fetal echocardiographic diagnoses representing congenital heart diseases associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome, and the cross-sectional morphologies represent a graphical review of these condition. These are additional graphs of hypoplastic or absent thymus, interrupted aortic arch, and vascular ring.

Keywords: interrupted aortic arch, vascular ring, fetal echocardiography, chromosome 22q11.2 deletion syndrome, absent thymus

Bis-diamine はラットに強力な teratogen で高率にヒト染色体 22q11 欠失症候群類似の先天性心疾患と胸腺欠損を生じるが，作用機序の詳細は不明である．Bis-diamine 200 mg を妊娠 9 日と 10 日のラット 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 胎仔に括弧内の率で次の先天性心疾患が生じた．各種の Fallot 四徴症（68%），総動脈幹残遺（18%），大動脈弓離断（2%）などである．これらの心疾患には胸腺欠損（70%）乃至低形成（30%），右側大動脈弓，鎖骨下動脈起始異常，血管輪などが合併した．前著ではこれらの胎生期先天性心疾患の生体内断面図を染色体 2q11.2 欠失症候群の胎児心エコーモデル図譜として提示したが，胸腺低形成，血管輪と大動脈弓離断について紙面の都合で図示不十分であったので，ここに追加提示する．

はじめに

本学会誌 35 巻 1 号 (2019 年) の巻頭言は先天性心疾患の出生前診断と胎児心臓病学¹⁾であり, その中心になる胎児エコー診断は胎児胸部臓器断面像の認識記憶²⁾による. 現在染色体 22q11.2 欠失症候群の胎児診断³⁾が始まり, そのマーカーとしての胸腺の低形成の診断^{4,5)}が始まっている. 2020 年の日本胎児心臓病学会学術集会のテーマは「症候群として先天性心疾患を見つめる」である. 私は本誌 34 巻 2 号に胎児心エコーのための 22q11.2 欠失症候群モデルとして, ラット胎仔先天性心疾患の鮮明なカラー断面像⁶⁾を功労賞記念 3 として発表した, 紙面の都合で省略した胸腺の低形成^{4,5)}, 血管輪⁷⁻¹⁰⁾と大動脈弓離断¹¹⁻¹⁵⁾の断面図をカラー写真としては初出としてここに追加発表する. ここに提示した 2 例の左大動脈弓右動脈管の胎仔断面

図は今まで記録されることがなかったこの臨床上稀な血管輪⁷⁾の出生前形態を明示している.

方 法

ラット満期胎仔の全身急速凍結法による実験¹⁶⁾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きのままドライアイス-アセトン (-76°C) に投入して瞬時に凍結する. 凍結した胸部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 断面を撮影する. 先天性心疾患の研究には, 90% で横断面 (transverse), 残り 10% を矢状面 (sagittal) または前額面 (frontal) で切り, 断面を撮影した.

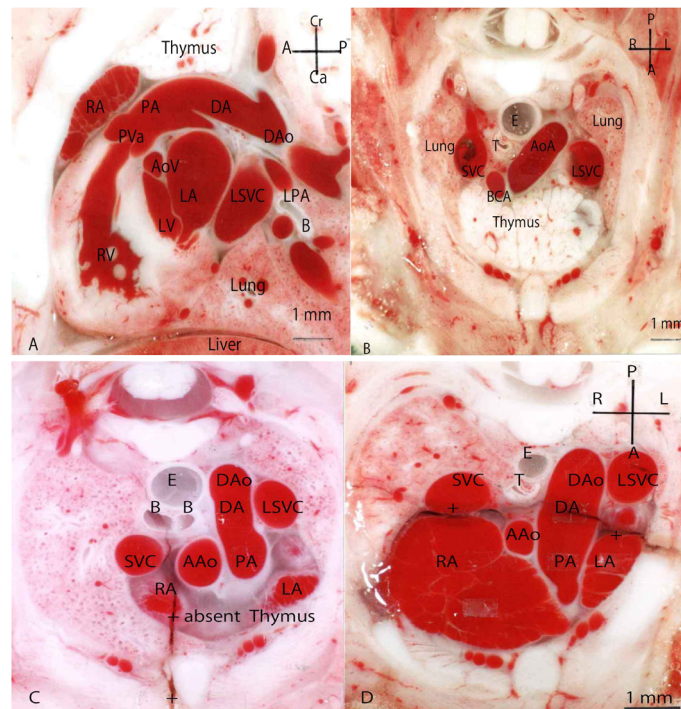


Fig. 1 (A, B) Normal fetuses without bis-diamine treatment. Sagittal section at ductus arch (A), and transverse section at the aortic arch (B). (C) A fetus with bis-diamine treatment, absent thymus, and no cardiovascular anomaly. (D) A fetus with bis-diamine treatment, interrupted aortic arch type B, small AAo, large ductus arteriosus, VSD, and absent thymus

Abbreviations in figures 1 to 6. A: anterior. Ao: aorta. AAo: ascending aorta. AoV: aortic valve. ARSA: aberrant right subclavian artery. B: bronchus. BCA: brachiocephalic artery. Ca: caudal. Cr: cranial. DA: ductus arteriosus. DAo: descending aorta. E: esophagus. L: left. LA: left atrium. LB: left bronchus. LCCA: left common carotid artery. LPA: left pulmonary artery. LSA: left subclavian 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. RB: right bronchus. RCCA: right common carotid artery. RSA: right subclavian artery. RSVC: right superior vena cava. RV: right ventricle. SVC: superior vena cava. T: trachea. Th: thymus. VSD: ventricular septal defect. +: tissue break and damage by freezing and acetone.

Bis-diamine による先天性心疾患^{17,18)} はつぎのように作製した。妊娠 9 日目と 10 日目の Wistar ラット 40 匹に bis-diamine 200mg を胃内注入し、妊娠 21 日に胎仔を調べると、合計 330 匹の胎仔に次の心疾患が認められた。各病型とその発生率を括弧内に示すと、各種の Fallot 四徴症 (合計 68%, 即ち、通常型 16%, 肺動脈弁欠損型 14%, 肺動脈弁閉鎖型 38%), 総動脈幹残遺 18%, 大動脈弓離断 2%, 心室中隔欠損 3%, 共通房室弁口 2% などであり、これらに右側大動脈弓, 鎖骨下動脈起始異常, 血管輪などが合併していた。更に胸腺の無-低形成 (100%), 横隔膜ヘルニア (30%) の合併があった。

結 果

Fig. 1A, B は bis-diamine 投与なしの 21 日目満期

ラット胎仔の胸部矢状面動脈弓レベル(A)と胸部横断面大動脈弓レベルである。胸郭内心臓の頭側前方, 胸骨背側に正常の大きさの胸腺があり, 細かい切れ込みのあるほぼ楕円形の断面を呈している。B 図上で胸腺前後径と胸郭前後径の比は 0.45 となる。

Fig. 1C, D, Fig. 2~6 は全て bis-diamine 投与後の 21 日目満期ラット胎仔の胸部横断面である。

Fig. 1C は先天性心疾患のない胎仔で, 胸腺が欠如し, 胸腺欠損部は胸水と大血管が占めている。上行大動脈, 肺動脈, 動脈管, 下行大動脈がほぼ同じ太さ (0.8~1mm) である。Fig. 1D は B 型大動脈弓離断例で, 上行大動脈 AAo が細く動脈管 DA が太く, その血管外径比 AAo/DA は大略 0.5 である。ラットでは人と異なり左上大静脈 LSVC がある。

Fig. 2 は胸腺欠損と心奇形なしの胎仔で, 上行大動脈, 肺動脈, 動脈管, 下行大動脈がほぼ同じ太さ

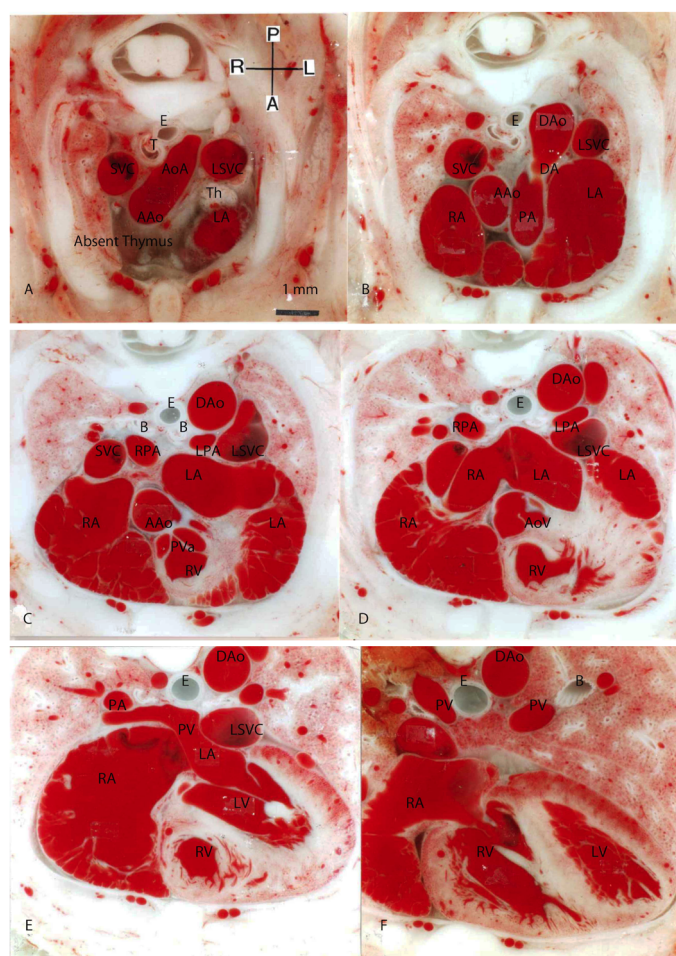


Fig. 2 A fetus with bis-diamin treatment and normal heart. Transverse sections of the thorax through the aortic arch (A), through the ductal arch (B), caudally at the pulmonary valve (C), at the aortic valve (D), and at the ventricles (E,F)

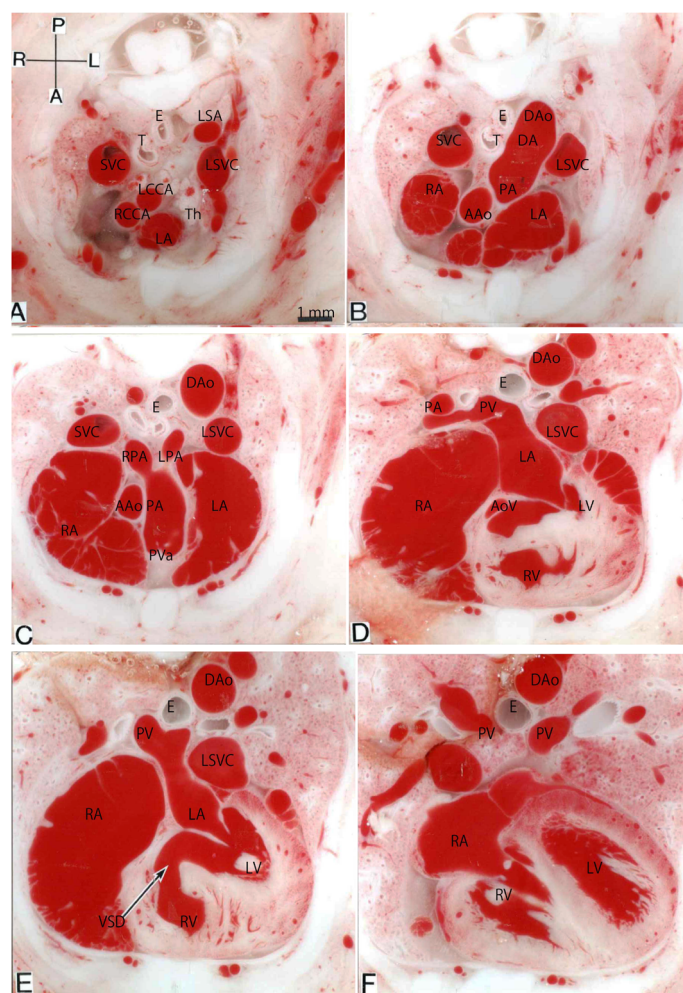


Fig. 3 A fetus with bis-diamine treatment, small fragmental thymus, interrupted aortic arch type B, small ascending aorta, large ductus arch, and VSD

(0.8~1 mm) である。

Fig. 3 は胸腺低形成, B 型大動脈弓離断, 心室中隔欠損の例である。Fig. 3A で LA (左心房の頭側先端部) の背側に分節状の痕跡的な胸腺左葉がある。右葉は欠損している。上行大動脈が細く動脈管が太く, その比 AAo/DA は大略 0.5 である。右室と左室の大きさは同じである。心不全徴候¹⁹⁾はない。

Fig. 4 は B 型大動脈弓離断, 共通房室弁口, 右鎖骨下動脈起始異常, 胸腺欠損である。上行大動脈が細く動脈管が太く, その比 AAo/DA は大略 0.5 である。胸水と心嚢液がわずかにあり, 軽度の心不全徴候¹⁹⁾を示す。

Fig. 5 は太い血管輪 (左大動脈弓, 右動脈管), 心室中隔欠損, 胸腺欠損である。胎仔期で動脈管の収縮以前なので食道と気管への圧迫はない。右室と左室の大きさはほぼ等しい。

Fig. 6 は細い血管輪 (左大動脈弓, 右動脈管), 心室中隔欠損 (漏斗部中隔欠損), 胸腺低形成である。

血管輪により食道と気管が強く圧迫され, 上部食道は壁が厚く, 内腔拡大し, 下部食道は縮小している。気道は逆に上部で縮小し, 下部で拡大している。Fig. 6A には RCCA の右に小さい胸腺右葉があり, RCCA と LCCA の間に痕跡的な左葉がある。

考 察

染色体 22q11.2 欠失症候群胎児ではほぼ全例に胸腺の低形成⁵⁾を合併する。Chaoui²⁰⁾によると, 胎児エコー three vessel trachea view で胸腺の前後径を計り, 胸郭前後径に対する比を計算すると, 正常例の平均値 0.44 に対して 20 例の欠失例の平均は 0.25 となり, 欠失例 20 例中 19 例が異常低値であった。

先天性胸腺欠損による DiGeorge 症候群が 1967 年に発見されてから 20 年で, 大動脈弓離断 B 型は DiGeorge 症候群に合併する先天性心疾患として最も多

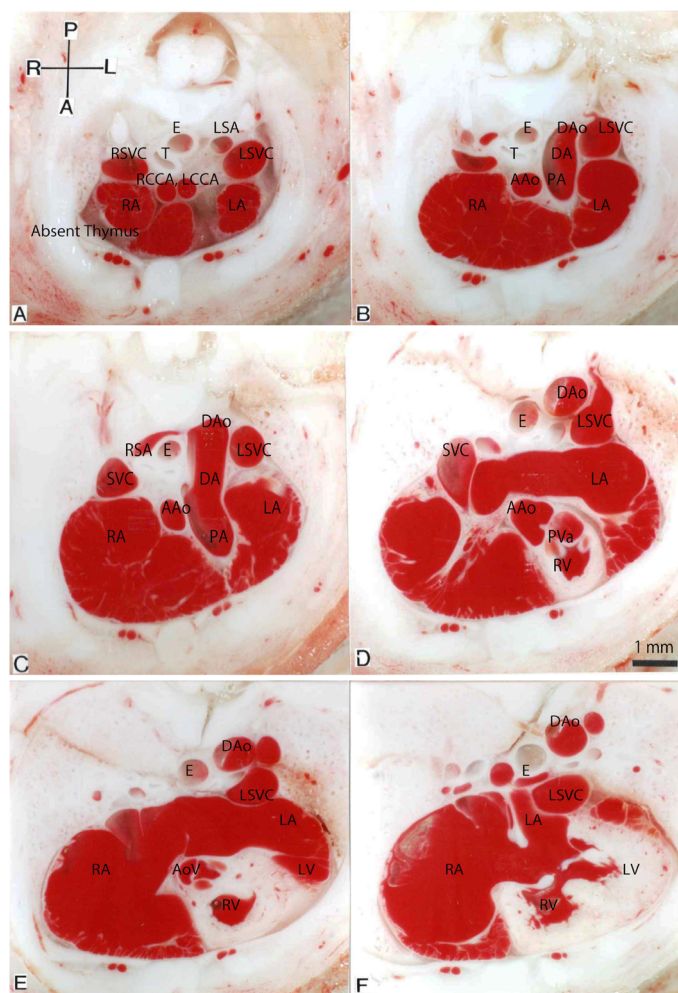


Fig. 4 A fetus with absent thymus, interrupted aortic arch type B, aberrant origin of RSA, small ascending aorta, and atrioventricular septal defect

く、DiGeorge 症候群診断確定例 111 例の 45% に合併する²¹⁾ことが判明した。臨床で del22q11.2 の FISH 診断が始まった後の集計では大動脈弓離断 B 型の 50% に染色体 22q11 欠失が証明¹²⁾された。したがって胎児エコー検査で胸腺欠損と B 型大動脈弓離断の合併は染色体 22q11 欠失症候群^{4,5)}の合併を示す。大動脈弓離断の胎児診断例では上行大動脈が肺動脈より細く、左室低形成がない所見¹⁶⁾が重要である。ここに示した大動脈弓離断胎仔例で右室と左室はバランスが取れている。

左大動脈弓、右動脈管の血管輪は臨床上稀な血管輪⁷⁾で、PDA 合併例が最近初めて CT 画像診断⁸⁾され *Circulation* 誌上に掲載された。胎生期の完全な画像は本論文上のラット例が初めてであろう。出生後の臨床例では通常高度な狭窄を伴う。ここに記録されたラット胎仔血管輪では動脈管の収縮前の形態が記録され、狭窄例と非狭窄例がある。胎生期非狭窄例も生後

には動脈管短縮²²⁾により狭窄を生じる。このラット胎仔断面図では右動脈管に接続する下行大動脈は食道の左背側に位置する。この位置は臨床例の位置（食道の右背側）と異なる。臨床例の出生後の下行大動脈は動脈管短縮により食道の左背側から右背側に移動したものである。

染色体 21q11.2 欠失症候群の胎児頻度は 3,000 人に 1 人程度であり、その 80~90% に先天性心疾患と胸腺低形成を伴う²³⁾。染色体 21q11.2 欠失症候群には多種類の大動脈弓とその分枝の異常が合併する^{14,24)}。胎児エコー診断においてもこれらの大動脈弓とその分枝動脈の奇形は染色体 22q11.2 欠失のマーカーとなる。

おわりに

優秀な胎児エコーの専門家はこれらの先天性心疾患

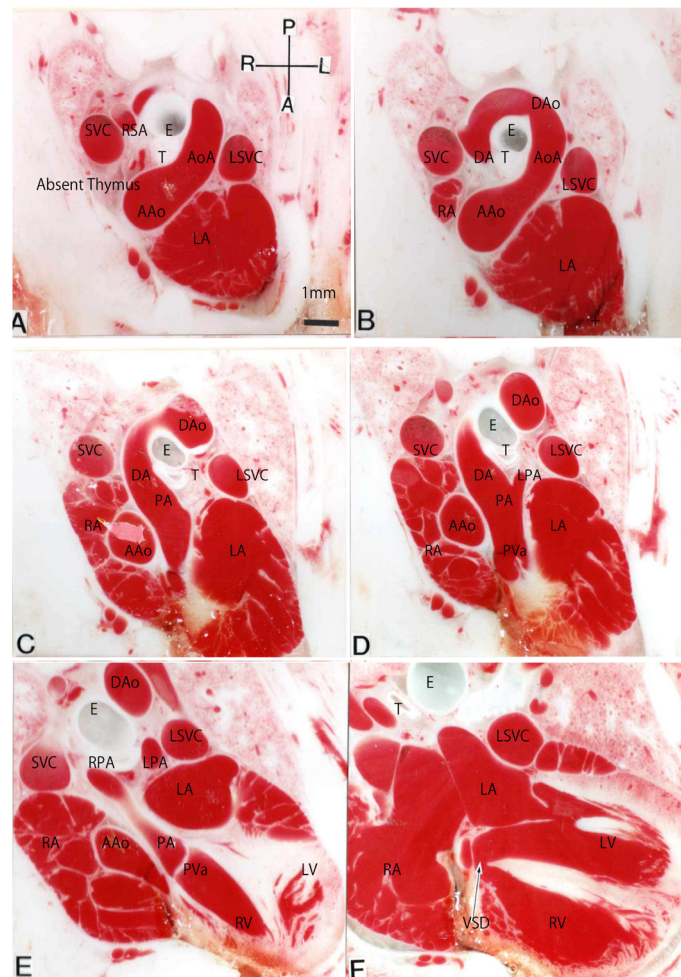


Fig. 5 A fetus with absent thymus, loose vascular ring (left AoA and right DA), and VSD

と胸腺低形成，大動脈弓とその分枝動脈の異常から染色体 22q11.2 欠失を診断できる。

謝 辞

胎児胸腺のエコー診断については聖マリア病院新生児科の前野泰樹部長からご教示を得た。

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) 渋谷一彦：巻頭言：先天性心疾患の出生前診断と胎児心臓病学. 日小児循環器学会誌 2019; **35**: 1-2
- 2) 辻村久美子：胎児心臓. 岩崎昭宏, 高梨 昇(編): 胎児エコー. 月刊 Med Tech 別冊超音波エキスパート 12; **2012**: 65-79
- 3) Boudjemline Y, Fermont L, Le Bidois J, et al: Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac

defects: A 6-year prospective study. J Pediatr 2001; **138**: 520-524

- 4) Chaoui R, Kalache KD, Heling KS, et al: Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: A marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; **20**: 546-552
- 5) Barrea C, Yoo SJ, Chitayat D, et al: Assessment of the thymus at echocardiography in fetuses at high risk for 22q11.2 deletion. Prenat Diagn 2003; **23**: 9-15
- 6) 門間和夫：ラット胎仔先天性心疾患の断面像—断面心エコーのための 22q11.2 欠失症候群モデル動物図譜として—. 日小児循環器学会誌 2018; **34**: 55-62
- 7) Singh GK, Greenberg SR, Balsara RK: Diagnostic dilemma: Left aortic arch with right descending aorta—a rare vascular ring. Pediatr Cardiol 1997; **18**: 45-48
- 8) Nguyen HH, Sheybani E, Manning P, et al: Left aortic arch, right descending aorta, and right patent ductus arteriosus. Precise depiction of a rare vascular ring with cardiac computed tomography. Circulation 2015; **131**: e404-e405
- 9) 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): 臨床心臓発生学. 東京, メジカルビュー社, 2009, pp 143-150
- 10) 落合由恵：血管輪. 日本小児循環器学会(編): 小児成育

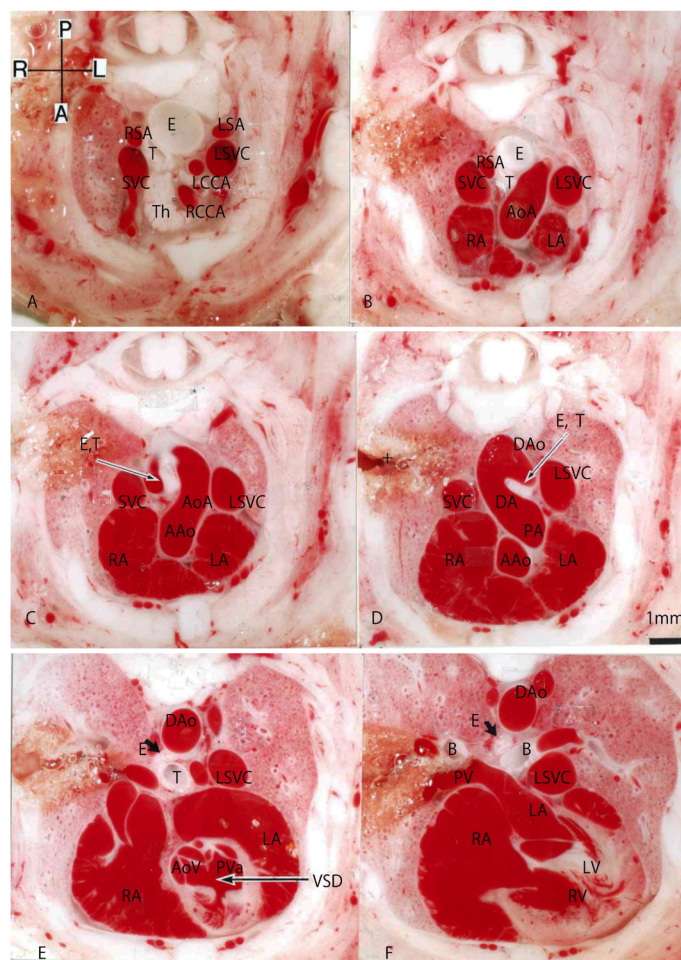


Fig. 6 A fetus with hypoplastic thymus, tight vascular ring (left AoA and right DA), compressed and closed esophagus and trachea, and subarterial VSD

- 循環器学. 東京, 診断と治療社, 2018, pp 515–518
- 11) 中野俊秀: 大動脈縮窄, 大動脈弓離断 (複合). 日本小児循環器学会 (編): 小児成育循環器学. 東京, 診断と治療社, 2018, pp 413–416
- 12) Lewin MB, Lindsay EA, Jurecic V, et al: A genetic etiology for interruption of aortic arch type B. *Am J Cardiol* 1997; **80**: 493–497
- 13) Vogel M, Vernon MM, McElhinney DB, et al: Fetal diagnosis of interrupted aortic arch. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 727–734
- 14) McElhinney DB, Clark BJ 3rd, Weinberg PM, et al: Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 2114–2119
- 15) Weinberg PK: Aortic arch anomalies, in Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, et al (eds): *Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents including the fetus and young adults*. Seventh ed. Wolters Kluwer, 2008, pp 730–760
- 16) 門間和夫: 動脈管薬の実験 40 年. 日小児循環器会誌 2016; **32**: 261–269
- 17) 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
- 18) Momma K, Ando M, Takao A, et al: Fetal cardiovascular morphology of truncus arteriosus with or without truncal valve insufficiency in the rat. *Circulation* 1991; **83**: 2094–2100
- 19) Momma K, Ando M: Morphology of atrioventricular septal defect and fetal hydrops in the fetal rats. *Cardiol Young* 1993; **3**: 13–19
- 20) Chaoui R, Heling KS, Lopez AS, et al: The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 397–403
- 21) Van Mierop LH, Kutsche LM: Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *Am J Cardiol* 1986; **58**: 133–137
- 22) 門間和夫: 動脈管の収縮形態—ラット動脈管断面天然色図譜—. 日小児循環器会誌 2018; **34**: 128–134
- 23) 門間和夫: 染色体 22q11.2 欠失症候群—発見と合併心奇形—. 日小児循環器会誌 2017; **33**: 3–9
- 24) Momma K: Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1617–1624