

Review

【日本小児循環器学会功労賞記念寄稿 9】

Fallot 四徴症のラット胎仔心臓血管断面の天然色図譜

門間 和夫¹⁾, 前野 泰樹²⁾¹⁾ 東京女子医科大学循環器小児科²⁾ 聖マリア病院新生児科

Natural Color Pictures of Cross-Sections of Fetal Rat Heart with Tetralogy of Fallot

Kazuo Momma¹⁾ and Yasuki Maeno²⁾¹⁾ Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan²⁾ Department of Neonatology, St. Mary's Hospital, Fukuoka, Japan

Bis-diamine is a potent teratogen in rats, with it inducing cono-truncal diseases and thymic hypoplasia which are similar to chromosome 22q11 deletion syndrome (C22DS) in human. These cardiac cross-sectional anatomies in the fetus with rapid whole-body freezing, cutting with a freezing microtome every 0.5 mm, photographing with photomicroscope (Wild M400) in locking down view were published previously. This reports another two fetuses with tetralogy of Fallot photographed in looking-up view in every 0.25 mm and a fetus with normal heart. 1) has a normal heart with absent thymus, 2) is a heart with tetralogy of Fallot (TOF), severe pulmonary valve stenosis, hypoplastic pulmonary artery, absent ductus arteriosus, single right coronary artery with high take-off and aberrant origin of right subclavian artery, and 3) is a heart with TOF, absent pulmonary valve, and aneurysmally-dilated pulmonary arteries obstructing the trachea, dilated right and left ventricle, increased pericardial effusion, along with a hypoplastic thymus. These color pictures will be instructive for the echocardiographer in examining the fetus with TOF.

Keywords: tetralogy of Fallot, absent pulmonary valve syndrome, single coronary artery, fetal echocardiography, chromosome 22q11.2 deletion syndrome

Bis-diamine によりラットに生じる奇形はヒト染色体 22q11 欠失症候群に生じる疾患に近似しているので、その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 (背腹右左断面) を頭側から腹側に連続写真で記録し、論文および図譜として既に発表した。今回は未発表の Fallot 四徴症 (0.25 mm 毎の腹背右左断面) 2 症例と対照正常心臓例の図譜を提示する。Fallot 四徴症-1 は閉鎖に近い高度の肺動脈弁狭窄と肺動脈低形成を伴い、大動脈弁が心室中隔に騎乗して主に右室から出ている。右室流出部と主肺動脈の低形成に伴い左前方に回転位置する右大動脈洞から太い単冠動脈が高位起始して右冠動脈と左冠動脈に分岐する。さらに右鎖骨下動脈の起始異常と胸腺欠損が合併している。Fallot 四徴症-2 は肺動脈弁欠損を合併し、両心室は拡大し、少量の心嚢水が貯留している。主肺動脈が拡大し気管分岐部を圧迫閉塞している。左右の肺動脈も肺門部で下行大動脈の 2 倍に拡張しているが、併走する気管支は開いている。胸腺は小さい。これらの天然色心臓血管画像は胎児エコー観察者の正確な解剖学的形態評価、特に胸郭横断面での四腔断面から 3 血管断面にかけて心室中隔欠損や右室流出路の形態を判断できるようになるために有益であろう。

はじめに

催奇形薬 bis-diamine を妊娠ラットに大量投与するとその胎仔に胸腺低形成と心臓大血管疾患 (conotruncal anomaly), 即ち Fallot 四徴症, 総動脈幹遺残, 心室中隔欠損, 共通房室弁口, 大動脈弓離断, 血管輪を生じる¹⁻⁴⁾. Bis-diamine でラットに生じる疾患は染色体 22q11.2 欠失症候群^{5,6)} の病像に酷似している. 私は最近 2 年間に bis-diamine によりラット胎仔に生じた先天性心疾患の頭側からの連続断面カラー写真を図譜^{7,8)} として本学会雑誌に提示した. 今回は前図譜に紙面の都合で掲載できなかった肺動脈低形成と単冠動脈を合併する Fallot 四徴症, 肺動脈弁欠損を伴う Fallot 四徴症の腹側からの横断面像を図示する. これらのカラー図譜を見ておけば, 胎児エコー検査⁹⁾ の画像の読影が容易になるはずである.

方 法

ラット満期胎仔の全身急速凍結法による実験¹⁰⁾ 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した. 凍結した胸部を凍結ミクロトームで切り, 断面を 0.25 または 0.5 mm 毎に実体顕微鏡 (Wild M400) で撮影する. 1 個体の胸部から約 20 乃至 30 断面を撮影した. 先天性心疾患の断面研究用には, 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.

Bis-diamine による先天性心疾患は次のように作製した. 妊娠 10 日目の 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%), 総動脈幹遺残 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. さらに胸腺の無-低形成¹²⁾ (100%), 横隔膜ヘルニア¹²⁾

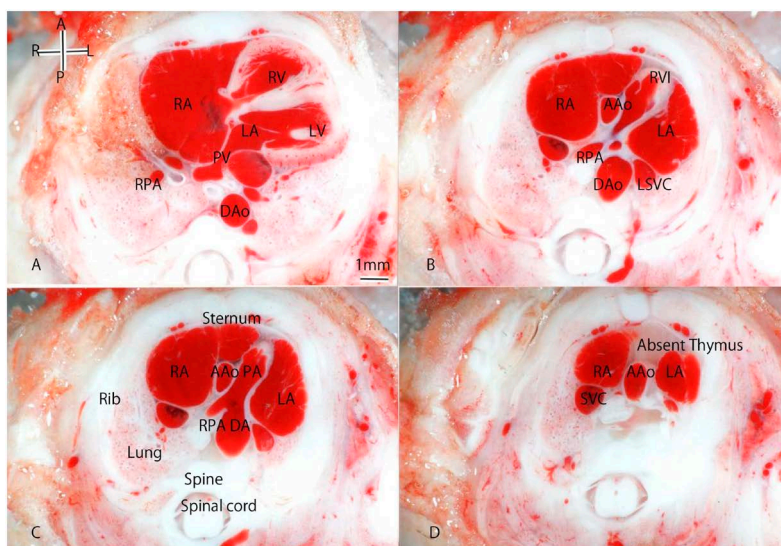


Fig. 1 Fetus with bis-diamine (BD), absent thymus (AT), and normal heart. Transverse sections of the thorax (cutting caudal surfaces from the abdomen to the neck) at the level of the RV and LV (A), RVI, PVa and PA (B), DA and RPA branching from PA (C), and AoA and AT (D).

Abbreviations in figures. A: anterior. AAo: ascending aorta. Ao: aorta. AoA: aortic arch. AoI: aortic isthmus. AORSA: aberrant origin of right subclavian artery. AoV: aortic valve. AT: absent thymus. B: Bronchus. BCA: brachiocephalic artery. CA: coronary artery. DA: ductus arteriosus. DAo: descending aorta. E: esophagus. ITA: internal thoracic artery. L: left. LA: left atrium. LCCA: left common carotid artery. LPA: left pulmonary artery. LSA: left subclavian artery. LSVC: left superior vena cava. LV: left ventricle. MPA: main pulmonary artery. P: posterior. PA: pulmonary artery. PV: pulmonary vein. PVa: pulmonary valve. R: right. RA: right atrium. RB: right bronchus. RPA: right pulmonary artery. RV: right ventricle. RVI: right ventricular infundibulum. RCCA: right common carotid artery. RSA: right subclavian artery. RVI: right ventricular infundibulum. SVC: superior vena cava. T: trachea

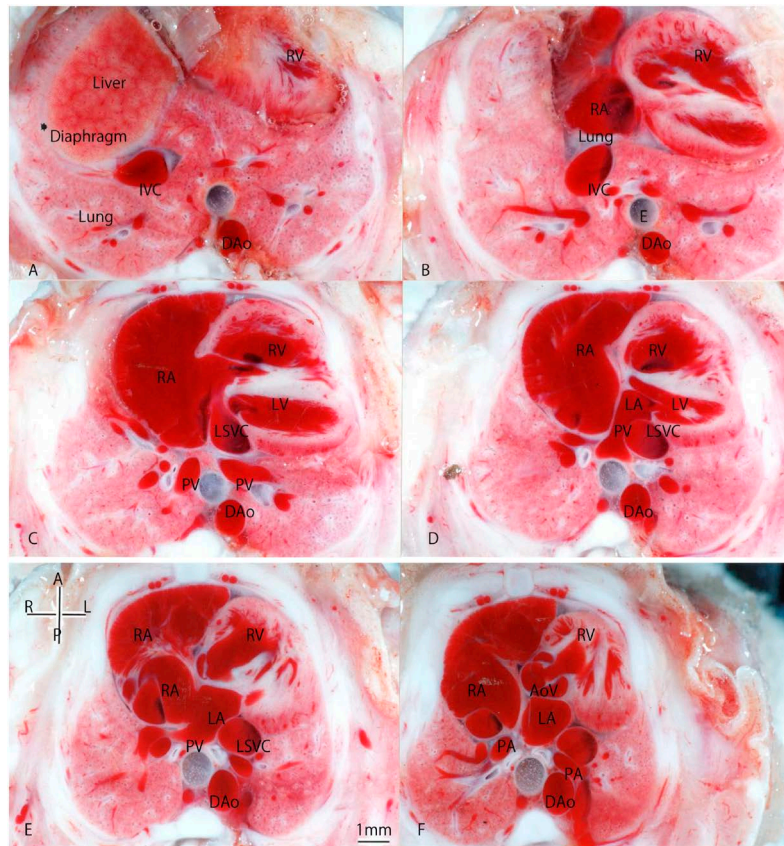


Fig. 2 Fetus with BD, ToF with severe pulmonary stenosis (PS), absent ductus arteriosus (ADA) and AT. 2A shows the liver, diaphragm, and the diaphragmatic portion of the RV. 2B shows the RV, LV, IVC and RA. 2C shows the RA, orifice of the LSVC to RA, LV and RV. 2D shows the RA, RV, LV, LA, and the common PV connecting to the LA. 2E shows RA, RV, AoV, PV, LA, RPA, and LPA, 2F shows AoV, RPA and LPA

(10%) の合併があった。

結 果

ここでは全て Bis-diamine 投与後の胸郭腹側から頭側への横断面記録を示す。

Fig. 1 は心臓正常で胸腺欠損を合併する例である。ヒトで左上大静脈 (LSVC) は通常胎生初期にのみ生じるが、げっ歯類、ラットでは生後まで存続する¹³⁾。またラットの左右肺静脈は左房に入る前に合流して太い共通肺静脈になって左房に連結する¹⁴⁾。この共通肺静脈はヒトでは胎生初期に存在する¹⁴⁾。左上大静脈と共通肺静脈以外にはヒトとラットで胸腔内の心臓と大血管の解剖上の大きな差はない¹³⁾。ラット胎仔の食道はヒト胎児と異なり常に太く開いている。ラット胎仔の全身急速凍結後に房室弁と半月弁は大部分で半ば開いており、心室容積は収縮末期と拡張末期の間なので、急速凍結時には心室細動を生じたと推定される。

張末期の間なので、急速凍結時には心室細動を生じたと推定される。

Fig. 2A-R に肺動脈弁閉鎖に近い高度の弁狭窄を伴う Fallot 四徴症例を示す。右室に大きく騎乗して大動脈弁と上行大動脈が起始する (2E, F)。肺動脈弁は肥厚して小さい (2G)。回転して前方に位置する右冠洞から太い冠動脈が起始している (2H)。この冠動脈は大動脈から出てすぐ右冠動脈を分岐し (2H)、左冠動脈として右室漏斗部前を横切って走行 (2G, H) しているので、単一右冠動脈^{15,16)}と診断される。この冠動脈は Valsalva 洞の上, sinutubular junction より末梢で高位起始している。細い主肺動脈が左右肺動脈に分かれ、動脈管は欠損している (2I-K)。上行大動脈と大動脈弓は太く (2N-P)、異常起始した右鎖骨下動脈 (RSA) が食道後方を迂回する (2N, O)。大動脈弓の前は空で胸腺が欠損している。

Fig. 3 は肺動脈弁欠損を伴う Fallot 四徴症例であ

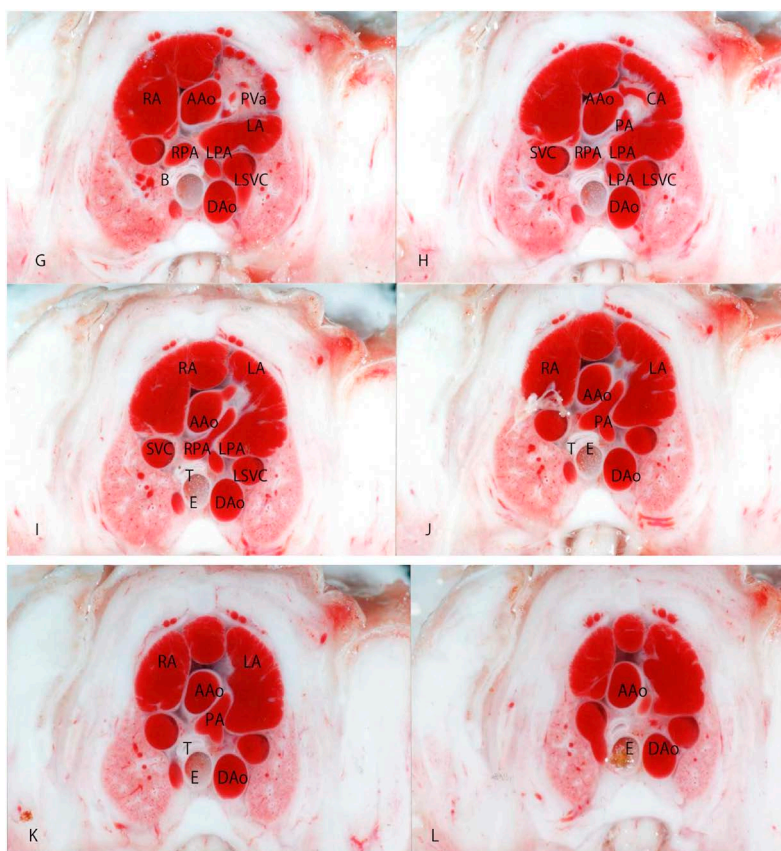


Fig. 2 A fetus with BD, ToF with severe PS, absent DA and AT. 2G shows tiny thick PVa and a large AAo. 2H shows a small main PA and large AAo with a single left coronary artery (CA) with a branch to the right CA. 2I and 2J show small main PA, RPA, LPA and absent DA. 2K and 2L shows a small PA and absent DA

る。拡大した右室と左室がある (3A, B)。心室中隔欠損 (VSD) があり (3C)、大動脈弁が心室中隔に騎乗している (3C)。右室漏斗部狭窄は軽度で肺動脈弁は認めがたい (3F)。主肺動脈が左気管支起始部を圧迫閉塞している (3F-H)。肺門部で左右肺動脈が下行大動脈の2倍に拡大しているが伴走する気管支は開いている (3C-E)。前図譜⁸⁾に掲載した同じ病型例では肺門部で下行大動脈の3倍に拡大した肺動脈が気管支を圧迫閉塞していたので、2倍までの拡大は肺門部での気管支閉塞を生じないと推定される。肺動脈弁輪にわずかな突出がある (3H)。肺動脈と下行大動脈は接続せず、動脈管は欠損している (2I, J)。大動脈弓の前方に小さい胸腺がある (3L)。

考 察

Fig. 2 の症例は高位起始の単一右冠動脈を合併していた。Bis-diamine によるラット胎仔に生じる心臓奇

形に冠動脈奇形が合併する¹⁷⁾と滋賀医大小児科から学会発表されている。胎児冠動脈は細いので胎児エコーで診断できない。手術例を含めて 22q11.2 欠失症候群の冠動脈の奇形の合併はまだ報告がない^{18, 19)}。しかし 22q11.2 欠失症候群の FISH 検査の始まる前に Fallot 四徴症の 5~12% に冠動脈奇形が合併する¹⁵⁾と報告されている。Fallot 四徴症の約 20% は 22q11.2 欠失症候群を合併する²⁰⁾。したがって Fallot 四徴症と冠動脈奇形を合併する 22q11.2 欠失症候群の患者が存在する可能性も強く示唆される。冠動脈奇形の 22q11.2 欠失症候群合併は臨床興味ある問題である¹⁷⁾。

Fig. 3 の症例は肺動脈弁欠損症候群で、肺動脈弁は痕跡的で、肺動脈弁-右室漏斗路狭窄はこれら断面像で左右径減少はごく軽度であった。しかし Fallot 四徴症の右室流出路狭窄は通常矢状面断面で明瞭になる。この症例が前後径の小さい楕円形の右室漏斗部を持ち、3図が示すより強い狭窄を持つ可能性は残る。

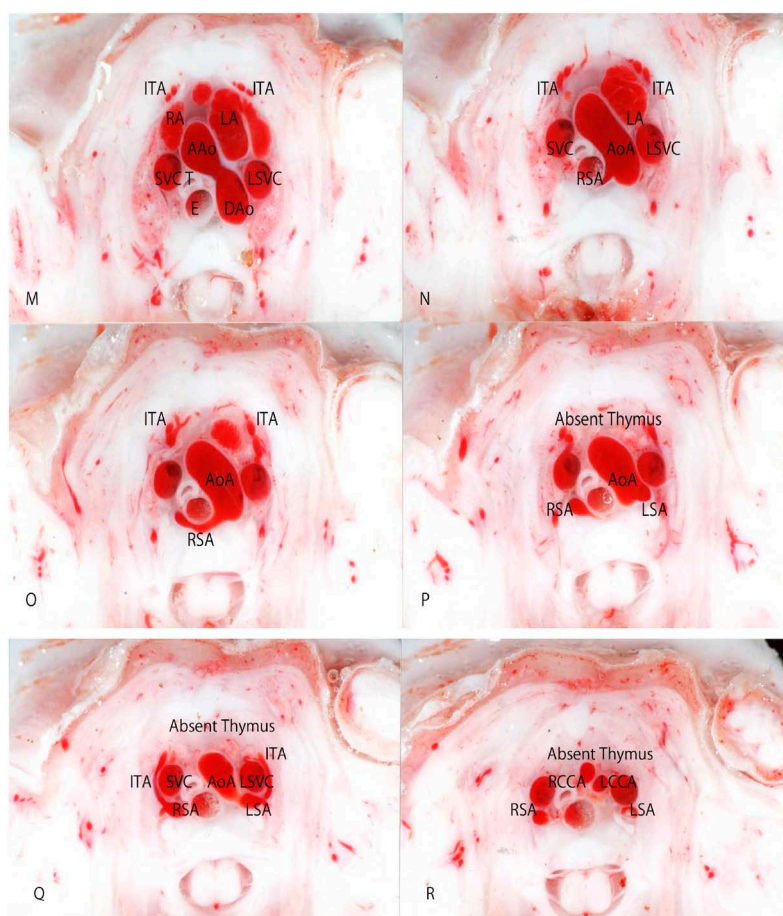


Fig. 2 A fetus with BD, ToF with severe PS, absent DA and AT. Transverse sections of the thorax at the level of a large AoA (M, N, O, P), anomalous origin and the retro-esophageal course of RSA (N, O, P), AT (P, Q, R), LSA (P, Q), and two neck arteries: RCCA and LCCA (R). ITA originating from RSA and LSA (Q), and ITA (M, N, O, P, Q)

胎児心エコーにて Fallot 四徴症の胸郭横断面を評価する時に、このラットでの胸郭横断面画像を対比しながら理解すると有効と考えられる。特に、四腔断面から血管の流出路にかけて胸郭横断面で連続的にスweepするときに、VSD や右室漏斗部および漏斗部中隔がどのように描出されるのかを理解しやすい。

まず、VSD であるが、通常 Fallot 四徴症では大きな VSD を有する。しかし、Fig. 2 では、2D から 2E にかけて、わずか 0.25mm 幅のスライスでも VSD の欠損孔がほとんど見えていない。2E に欠損孔の上縁がわずかに見える程度である。Fig. 3 でも、3C に見えるのみである。これを見ると、Fallot 四徴症の VSD は、心室中隔の上面で横断面像に平行に近い角度の部分にあるため、欠損孔自体は大きくても、わずかなスライスの移動の間にしか描出されない、という特徴が理解できる。

次に右室漏斗路や漏斗部中隔であるが、Fallot 四徴症は、漏斗部中隔の前方への偏位が解剖学的な特徴である。この前方への偏位で漏斗部中隔は水平に近い向きをしている。このため、Fig. 3 の胸郭横断面である 3E で、この漏斗部中隔がほぼ水平にスライスされ、上行大動脈 (AAo) と右室漏斗部 (RVI) の間に認められる幅広い組織として描出される。また、右室漏斗路は、右室に近い垂直に走行する部分では、Fig. 3 の 3E に見られるように、水平断面のスweepでは円形に見られる。より水平に走行する肺動脈弁に近い部分は 3F と 3G で見られ、3E での漏斗部中隔の頭側に位置する。この水平断面を見たとき漏斗部右室の左右幅は広く、一見狭窄はないように見えている。しかし、0.25mm 幅のスライスで漏斗部右室は 3F と 3G の 2 スライスしか見えないことを考えると、上下の幅はかなり狭いことが推定される (逆に太い主肺動

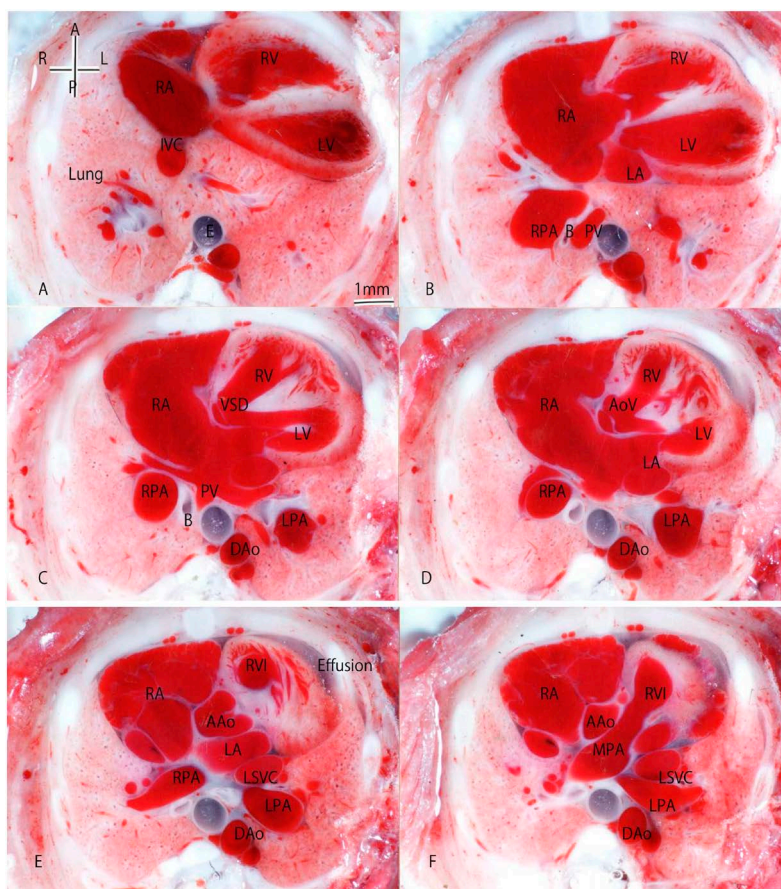


Fig. 3 A fetus with BD, hypoplastic thymus and ToF with absent PVa. Transverse sections of the thorax at the level of large RV and large the LV (A, B, C, D), VSD and overriding AoV (C, D), RVI and AAo (E, F), MPA, and absent PVa (F). The main PA is compressing and closing the left B (F). A small amount of pericardial effusion is present (E, F)

脈 (MPA) は 3F, 3G, 3H, 3I と 4 断面にわたって見える)。つまり水平断面でのスライスでは、上下方向の狭窄は評価できない。Fallot 四徴症のときの漏斗部中隔の前方偏位による縦方向の狭窄は、縦断面でなければ評価できないことが理解できる。

おわりに

本誌上のこれらの画像はスライドや光沢紙へのプリント、拡大コピーで鮮明なカラー画像になるので、多くの胎児診断関係者の目に触れて、胎生期 Fallot 四徴症の理解が進むことを期待したい。

謝 辞

英文チェックは湘南鎌倉総合病院内科 Joel Branch 医師によった。

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) 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
- 2) Momma K, Ando M, Takao A, et al: Fetal cardiovascular cross-sectional morphology of tetralogy of Fallot in rats. *Fetal Diagn Ther* 1990; **5**: 196–204
- 3) 門間和夫, 安藤正彦, 伊藤忠彦, ほか: Fallot 四徴症の胎生期の心臓形態—ビスダイアミン投与ラットの研究—. *心臓* 1992; **24**: 123–129
- 4) 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
- 5) Momma K: Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1617–1624

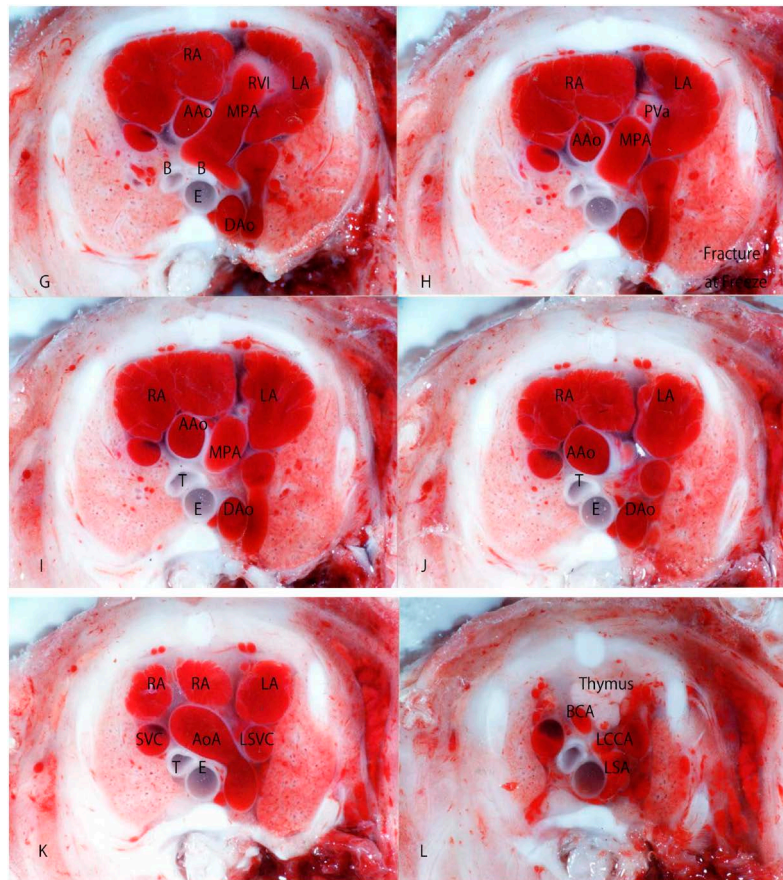


Fig. 3 A near-term fetal rat with BD, hypoplastic thymus and ToF with an absent PVa. Transverse sections of the thorax at the level of RVI showing a large main PA compressing and closing the left B (G), residual PVa at the valve ring (H), large MPA (G, H, I), and large AAo (G to J), large AoA (K), and neck arteries: BCA, LCCA and LSA (L), and small thymus (L)

- 6) 古道一樹：22q11 欠失症候群．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 656-659
- 7) 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
- 8) 門間和夫，豊島勝昭：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．日小児循環器会誌 2019; **35**: 164-171
- 9) 川滝元良：胎児心エコー．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 308-321
- 10) 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
- 11) 門間和夫：先天性横隔膜ヘルニアのラット胎仔心臓肺断面像．日小児循環器会誌 2020; **36**: 36-45
- 12) 門間和夫：ラット胎仔胸腺欠損，大動脈弓離断，血管輪の胸部断面像．日小児循環器会誌 2020; **36**: 121-127
- 13) Hebel R, Stromberg MW: Anatomy and embryology of the laboratory rat. Wörthsee, BioMed Verlag, 1986, pp 112-113
- 14) Anderson RH, Brown NA, Webb S: Development and structure of the atrial septum. Heart 2002; **88**: 104-110
- 15) 新居正基：先天性冠動脈疾患．日小児循環器会誌 2016; **32**: 95-113
- 16) Matherne GP, Lim S: Congenital anomalies of the coronary vessels and the aortic root. in Allen HD, Shaddy RE, Driscoll DJ, et al (eds): Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2008, pp 702-714
- 17) Hanato T, Nakagawa M, Okamoto N, et al: Abnormal coronary development in bis-diamine treated embryo. in Artman N, Benson DW, Srivastava D, et al (eds): Cardiovascular development and congenital malformations. Carlton, Australia, 2005, pp 116-118
- 18) Unolt M, Versacci P, Anaciero S, et al: Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers. Am J Med Genet 2018; **176**: 2087-2098
- 19) Lorber R, Srivastava S, Wilder TJ, et al: Anomalous origin of coronary arteries in the young. JACC Cardiovasc Imaging 2015; **8**: 1239-1249
- 20) 門間和夫：染色体 22q11.2 欠失症—発見と合併心奇形—．日小児循環器会誌 2017; **33**: 1-7