

## Review

【日本小児循環器学会功労賞記念寄稿 10】

## 総動脈幹遺残ラット胎仔心臓血管断面の天然色図譜

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

## Natural Color Pictures of Cross-sections of Fetal Rat Heart with Trunks Arteriosus

Kazuo Momma<sup>1)</sup> and Yasuki Maeno<sup>2)</sup><sup>1)</sup> Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan<sup>2)</sup> Department of Neonatology, St. Mary's Hospital, Fukuoka, Japan

Truncus arteriosus is a congenital heart disease that is caused by insufficient septation of the cardiac outflow tract and arterial truncus. Fetal echocardiographic diagnosis of this disease is important because of its high neonatal mortality. About 30% of chromosome 22q11.2 deletion syndrome is associated with truncus arteriosus. Bis-diamine, administered to pregnant rats, induces these congenital anomalies similar to those seen in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. This is a study of cross-section of the truncus arteriosus which is induced by bis-diamine in fetal rats. Bis-diamine was administered to pregnant rats on 9th and 10th day, and full-term fetuses were fixed with a whole-body freezing method. The frozen fetal thorax was cut with a freezing microtome transversely, and the cut surface was photographed serially for subsequent stereo-microscopic study. Congenital heart disease was present in 90% of the studied hearts, including truncus arteriosus in 17%. Study of four typical cases of truncus arteriosus in cross-section revealed ventricular septal defect, absence of the right ventricular outflow tract, and proximal main pulmonary artery. In addition, there were dysplasia of the truncal valve including prolapse, thickening, quadricuspid-leaflets, large and small leaflets, and origin of the distal main pulmonary artery or right and left pulmonary artery from the truncus arteriosus. Moreover, right-sided truncus arteriosus arch and anomalous origin of the right subclavian artery, were clearly shown. These model pictures of truncus arteriosus will be helpful in clinical fetal echocardiographic diagnosis of truncus arteriosus.

**Keywords:** truncus arteriosus, truncal valve dysplasia, truncal valve regurgitation, fetal echocardiography, chromosome 22q11.2 deletion syndrome

総動脈幹遺残は心臓流出路の円錐から動脈幹の中隔形成不全に起因する先天性心疾患である。新生時期に重篤な心不全に陥る致死的な疾患であるため胎児エコー診断が重要である。染色体 22q11.2 欠失症候群の 31% に総動脈幹遺残を合併し、妊娠ラットへの bis-diamine 投与により胎仔に染色体 22q11.2 欠失症候群に酷似した先天性疾患を生じる。本稿では bis-diamine によりラットに生じた総動脈幹遺残の胎生期心臓血管断面像を検討した。妊娠 9 日目と 10 日目に bis-diamine を投与し、満期 21 日目に全身急速凍結法を用いて胎仔を固定した。ミクロトームで薄切した胸部横断面を実体顕微鏡下に連続写真で記録した。観察した胎仔の 90% に心疾患があり、17% に総動脈幹遺残が認められた。代表的な 4 例の総動脈幹遺残胸部横断面の図譜を詳細に検討したところ、心室中隔欠損や右室流出路と主肺動脈の欠損、弁形成や逸脱、4 弁性などの総動脈幹弁の形態異常、さらに総動脈幹から起始する主肺動脈または左右肺動脈が確認された。その他右側総動脈幹弓や右鎖骨下動脈起始異常による大血管とその

分枝の走行以上も明確に描出された。Bis-diamine 投与による総動脈幹遺残モデルラットの図譜は、人の総動脈幹遺残に対する胎児エコー診断の一助となる可能性がある。

## はじめに

総動脈幹遺残 (TA) は円錐から動脈幹にかけての中隔形成不全<sup>1)</sup>で発生し、新生児期に手術が必要なので早期胎児診断<sup>2,3)</sup>が必要である。染色体 22q11.2 欠失症候群は Fallot 四徴症などの先天性心疾患を約 80%に合併<sup>4)</sup>し、欠失部位に心臓発生初期に円錐動脈幹中隔形成に関与する遺伝子 TBX1<sup>4)</sup>が含まれ、本症候群の胎児の 31%が総動脈幹遺残を合併すると報告<sup>4)</sup>されている。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 (TA), 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<sup>5-8)</sup>。即ち 330 匹の胎仔に認められた心疾患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<sup>9)</sup> 14%, 肺動脈弁閉鎖型 38%), 総動脈幹遺残 17% (van Praagh 分類<sup>1,2)</sup> type 1: 9%, type 2: 8%), 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, 更に血管輪, 胸腺の低形成性 (100%), 横隔膜ヘルニア<sup>10)</sup> (10%) の合併があった。Bis-diamine でラットに生じる病変は染色体 22q11.2 欠失症候群<sup>4,11,12)</sup>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連続断面カラー写真を図譜<sup>9,13)</sup>として本学会雑誌に発表した。ここに含まれる先天性心疾患中で総動脈幹遺残は特に早期診断, 胎児診断が重要<sup>2,3)</sup>である。ここには前図譜<sup>13)</sup>に紙面の都合で掲載できなかった各種総動脈幹遺残の横断面像を図示する。これらのカラー図譜は総動脈幹遺残の胎児エコー診断<sup>2,3)</sup>の一助となる可能性がある。

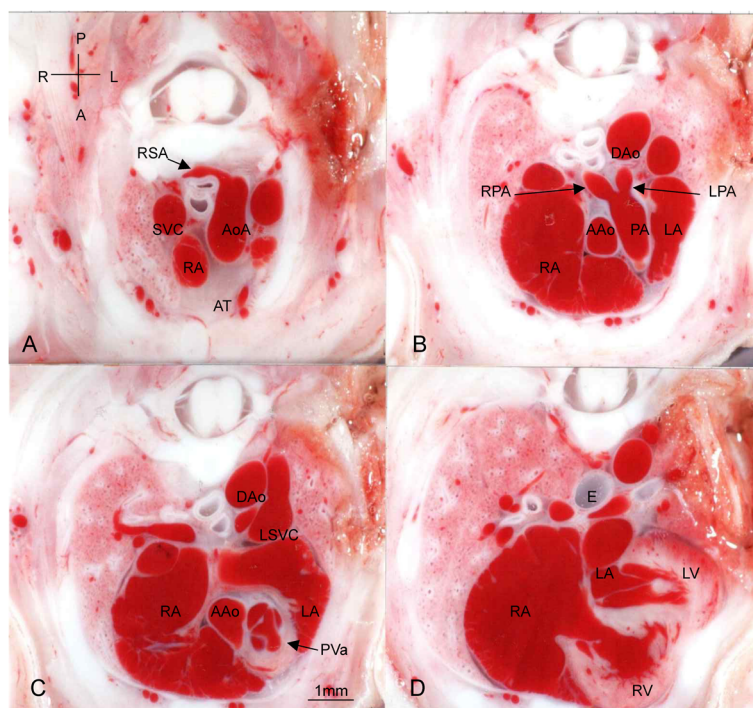


Fig. 1 Normal heart with aberrant RSA (A) and absent thymus (A). Transverse section.

Abbreviations in figures 1 to 6. A, anterior; Ao, aorta; AAo, ascending aorta; AoA, aortic arch; AoV, aortic valve; AORSA, aberrant origin of RSA; AT, absent thymus; AVV, atrioventricular valve; B, bronchus; Ca, caudal; Cr, cranial; DA, ductus arteriosus; DAo, descending aorta; E, esophagus; IVC, inferior vena cava; L, left; LA, left atrium; LBCA, left brachiocephalic artery; LCCA, left common carotid artery; 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; RCCA, right common carotid artery; RPA, right pulmonary artery; RSA, right subclavian artery; RV, right ventricle; SVC, superior vena cava; T, trachea; TA, truncus arteriosus; TAr, truncal arch; Th, thymus; TV, truncal valve; VSD, ventricular septal defect.

## 方 法

Wistar ラット 30 匹に bis-diamine 200 mg を妊娠 9 日と 10 日に胃内注入し、全身急速凍結法により次のようにラット胎仔の胸部断面を作製した。ラットの満期妊娠期間 21.5 日の直前にあたる妊娠 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 ( $-76^{\circ}\text{C}$ ) に投入して瞬時に凍結した。凍結した胸部を 90% は横断面 (transverse)、残り 10% は矢状面 (sagittal) または前額面 (frontal) で薄切し、断面を 0.25 または 0.5 mm 毎に実体顕微鏡 (Wild 400

Photomicroscope, Wild Heerbrugg Ltd., Heerbrugg, Switzerland) で撮影した。

## 結 果

Bis-diamine 投与により既に報告した心血管異常にくわえて、右側大動脈弓、鎖骨下動脈起始異常、血管輪、胸腺低形成 (100%) も合併していた。

Bis-diamine 投与後の正常心臓例 (Fig. 1), 心室中隔欠損兼肺動脈閉鎖例 (Fig. 2), 総動脈幹遺残例 (Figs. 3~6) の胸部横断面 (Fig. 2 のみ前額面断面) を示す。

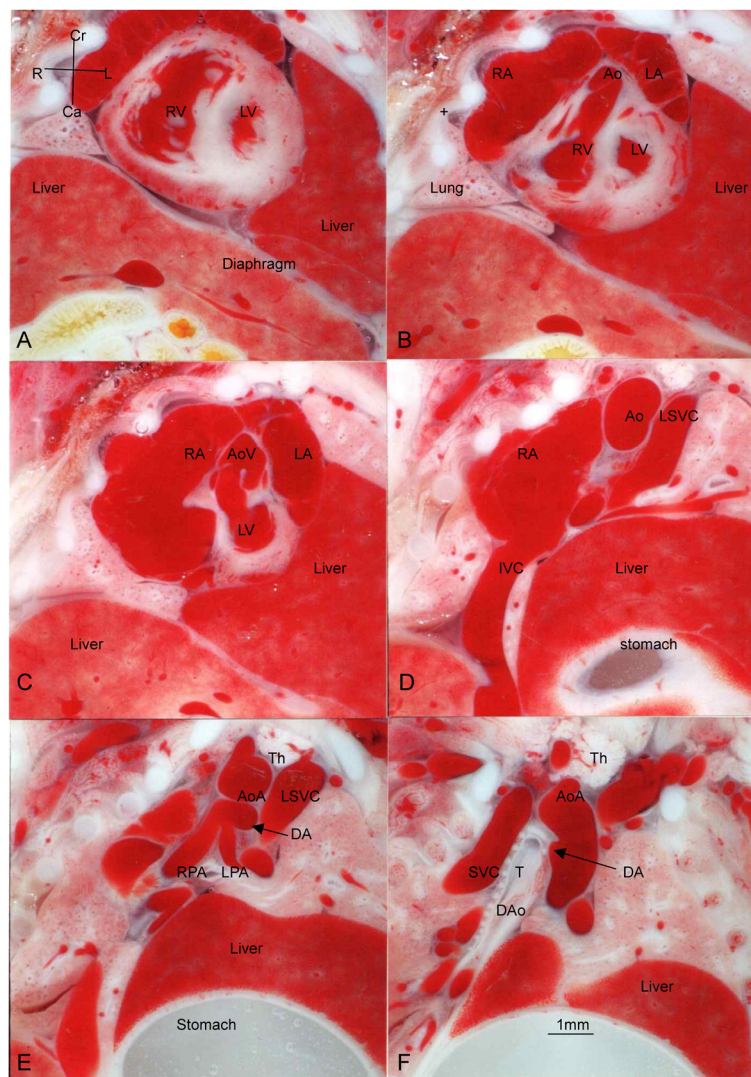


Fig. 2 Ventricular septal defect with absent main pulmonary artery. Frontal section. Diaphragmatic hernia (A to F), non-dysplastic aortic valve (C), absent main pulmonary artery (B, C), origin of right and left pulmonary artery from distal DA (E), small thymus (E, F), and origin of distal DA from distal aortic arch (F)



Fig. 1 では先天性心疾患なく、右鎖骨下動脈起始異常、胸腺欠損が認められる。

Fig. 2 例は心室中隔欠損兼肺動脈閉鎖であり、形態が TA type 3<sup>2)</sup> に似ているので参考に示す。横隔膜ヘルニアがあり、肝臓と胃が左胸腔に入り、心臓を頭側に押し上げている。心室中隔欠損と主肺動脈欠損がある。大動脈は、両心室から起始し、大動脈弁尖の肥厚はなく、大動脈弓の下行大動脈移行部前壁から起始する動脈管から左右肺動脈が起始している。小さい胸腺がある。

Fig. 3 例は TA type 2<sup>2)</sup> で左右肺動脈が総動脈幹の背壁から起始し、総動脈幹弁異形成、房室中隔欠損、右鎖骨下動脈起始異常、胸腺欠損がある。

Fig. 4 例は TA type 2 で左右肺動脈が総動脈幹の背

壁から起始し、総動脈幹弁異形成、心室中隔欠損、胸腺欠損がある。

Fig. 5 例は TA type 1<sup>2)</sup> で異形成性 4 弁性の総動脈幹弁、短い主肺動脈の総動脈幹の右背壁からの起始、胸腺欠損が認められる。

Fig. 6 例は TA type 1 で異形成性の総動脈幹弁、長い主肺動脈の総動脈幹左側壁からの起始、右側総動脈幹（大動脈）弓、横隔膜ヘルニアが認められる。

## 考 察

総動脈幹遺残は先天性心疾患の約 1% を占める比較的にまれな疾患<sup>1,2)</sup> であるが、新生児期に手術が必要で、早期診断、特に胎児診断<sup>2,3)</sup> が重要である。手術

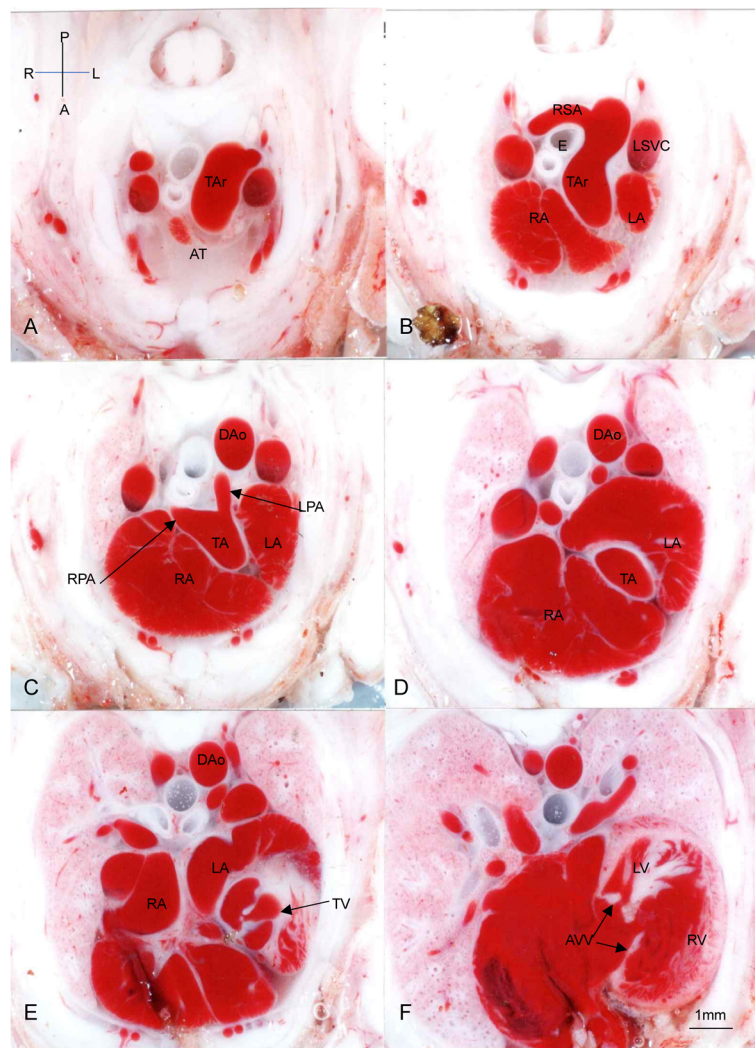


Fig. 3 Truncus arteriosus type 2 with atrioventricular septal defect. Transverse section. Absent thymus (A), anomalous origin of right subclavian artery(B), origin of right and left pulmonary artery from truncus arteriosus (C), dysplastic truncal valve (E), and atrioventricular septal defect (F)



は 1968 年以後 Rastelli 法とその変法<sup>1)</sup> が用いられ、手術成績の悪化要因は総動脈幹弁の逆流または狭窄、大動脈弓離断、末梢肺動脈低形成の合併<sup>14)</sup> である。本症の約 20~30%には有意な総動脈幹弁逆流が合併<sup>14, 15)</sup> する。1990 年以降、総動脈幹弁逆流のない場合は新生児期の手術でも 90%生存の良い成績<sup>14, 15)</sup> になってきた。

まず、胎児期に総動脈幹遺残を診断する際に、胎児心エコーにて画像を判断するときに、参考となる所見が Figs. 3~6 の画像に含まれることに着目したい。心内構造としては、右室から総動脈幹への断面で右室流出路が認められないことや、総動脈幹弁の形態が観察できる。血管構造としては、種々のタイプによる左右肺動脈の分岐形態のほか、大動脈弓の形態や右鎖骨下

動脈の起始異常による走行が明確に描出されている。

心室から総動脈幹への連続横断面を Figs. 3~6 でみると、Fallot 四徴症のような右室流出路が描出されないことがわかる。右室の前方に右室流出路や流出路中隔などの構造形態が全く認められない。この所見は、肺動脈閉鎖と胎児期に鑑別が難しいこともある胎児期の診断において、参考となる所見であろう。

総動脈幹遺残では肺動脈が直接総動脈幹から分岐していることも特徴的である。Figs. 3~6 には様々な分岐様式、あるいは総動脈幹からの分岐角度が認められる本疾患の特徴が認められる。Type 1 であっても、Fig. 5C のように、総動脈幹の背面右側から起始したり、Fig. 6C のように総動脈幹の左側から起始して長く背側へ走行する血管を認めることもある。他方

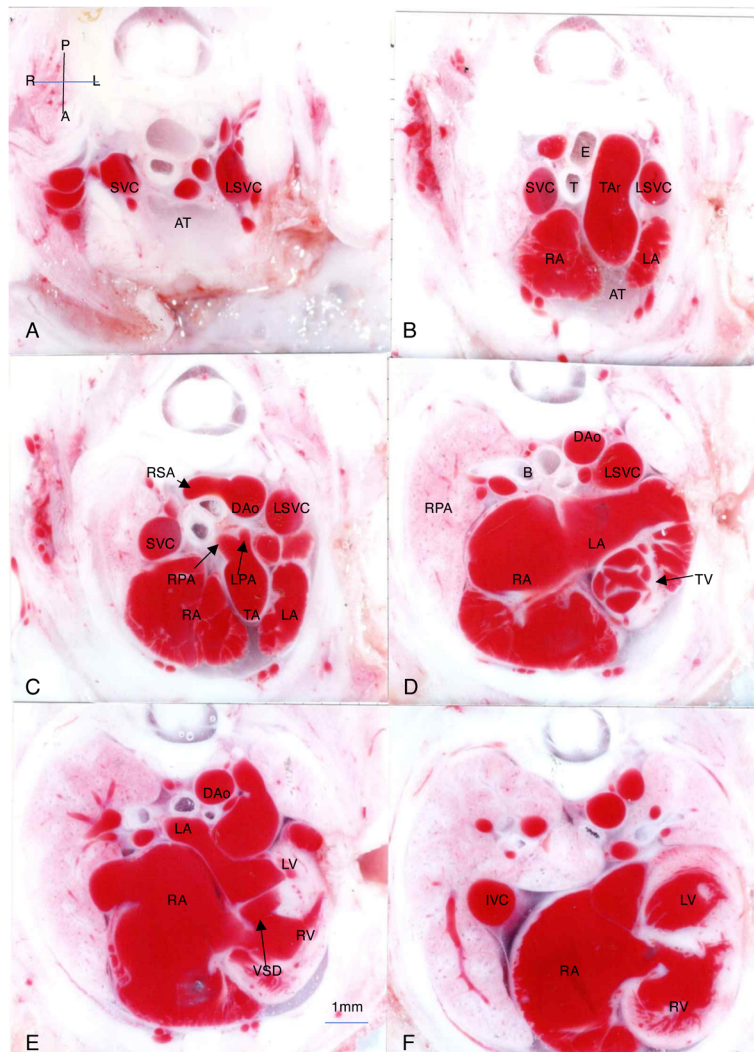


Fig. 4 Truncus arteriosus type 2 with ventricular septal defect. Transverse section. Absent thymus (A,B), origin of right and left pulmonary artery from truncus arteriosus (C), anomalous origin of right subclavian artery (C), dysplastic truncal valve (D), and ventricular septal defect (E)

type 2 のときにも, Fig. 3C のように左右の肺動脈が総動脈幹からそれぞれ明確に別の部分から起始する例や Fig. 4C のように type 1 に近いようなほぼ同一部位から起始する例もある.

次に手術成績に大きく影響する総動脈幹弁に着目する. 総動脈幹弁は正常の大動脈弁と異なる異形成を示す. まず弁尖の数は3弁の例が69%, 4弁が22%, 2弁が9%などと報告<sup>1)</sup>されているが, 弁尖の大きさが大小不揃いである. 弁尖の粒状肥厚がある. 長期生存例の弁置換手術例全例で弁尖の肥厚があった. また弁の変形, 逸脱を示す例がある. 総動脈幹弁の逆流の始まる時期は通常胎児期であるが, 新生児期手術例で手術後にそれまでなかった逆流が出てくる例がある. ヒトではまだ総動脈幹弁の逆流についての長期観察がない

が, 催奇型剤 bis-diamine で生じた総動脈幹遺残を有するラット胎仔には様々な程度の総動脈幹弁の逆流があり, その程度が高度な例では胎生期に心不全を生じる<sup>7)</sup>. この論文は1991年に *Circulation*<sup>7)</sup> に掲載されている. この動物実験でも総動脈幹弁は正常の大動脈弁の1.5倍(逆流が軽度またはない例)ないし2倍(逆流が多い例)に肥厚していた. またこの論文の図譜では胎生期の総動脈幹弁の弁尖の瘤状肥厚も提示されている.

このように総動脈幹弁逆流の成因は様々で, 個々の逆流弁の形態に応じた弁形成術<sup>14, 15, 17)</sup>が試行されてきた. 今村-Mee (Cleveland Clinic) は重症逆流4尖弁の4例に小さい弁を縫縮して2尖弁化し, 3例で逆流完全停止に成功<sup>18)</sup>した. 本症の手術成績向上のため

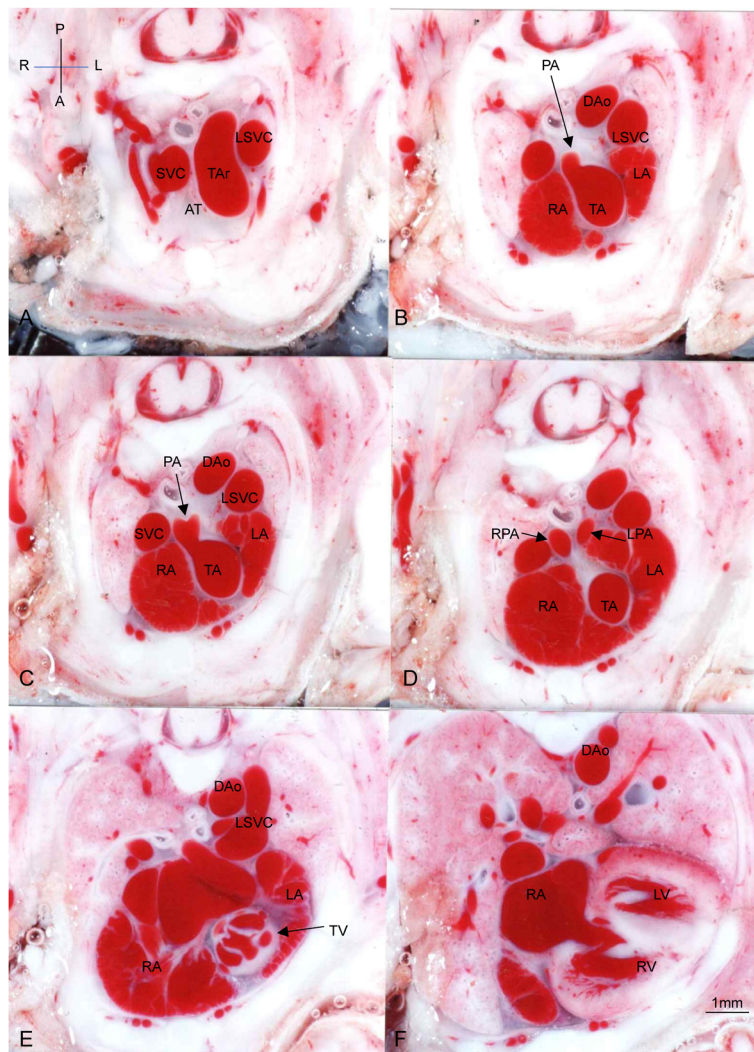


Fig. 5 Truncus arteriosus type 1 with short pulmonary artery trunk. Transverse section. Absent thymus (A), origin of short pulmonary artery trunk from truncus arteriosus (B, C), and dysplastic quadricuspid truncal valve (E)



めにこれら合併症の胎児，新生児期の正確なエコー診断がまず必要であろう。

ヒトの胎児心エコーでは胸郭の横断面では，弁自体をほぼ正確に横断する断面にはならないことが多いので，直接これらと同様の画像が描出されるわけではない。しかし，総動脈幹弁の角度を確認して弁に対する横断面を描出すると，Figs. 4D, 5E のごとく 4 弁性の半月弁や Figs. 3E, 5E, 6E のような，肥厚した不整形の弁形態が確認できる。

染色体 22q11.2 欠失症候群でも高率に認められる大動脈弓や鎖骨下動脈の起始異常についても，この断面像から確認できる。右側大動脈弓についてはもちろん正確に確認できるが，今回の画像からは，右鎖骨下動

脈の起始異常がある時の血管走行が，起始異常のない時の走行と比較できて興味深い。起始異常を認める Figs. 3, 4 では，下行大動脈からの異常起始後に気管と食道の後方を走行し，一つ頭側の断面で，上大静脈 (SVC) の背側を走行する右鎖骨下動脈を確認できる。

## おわりに

ここに載せた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，胎生期の総動脈幹遺残の早期診断が進み，手術成績向上につながることを期待したい。

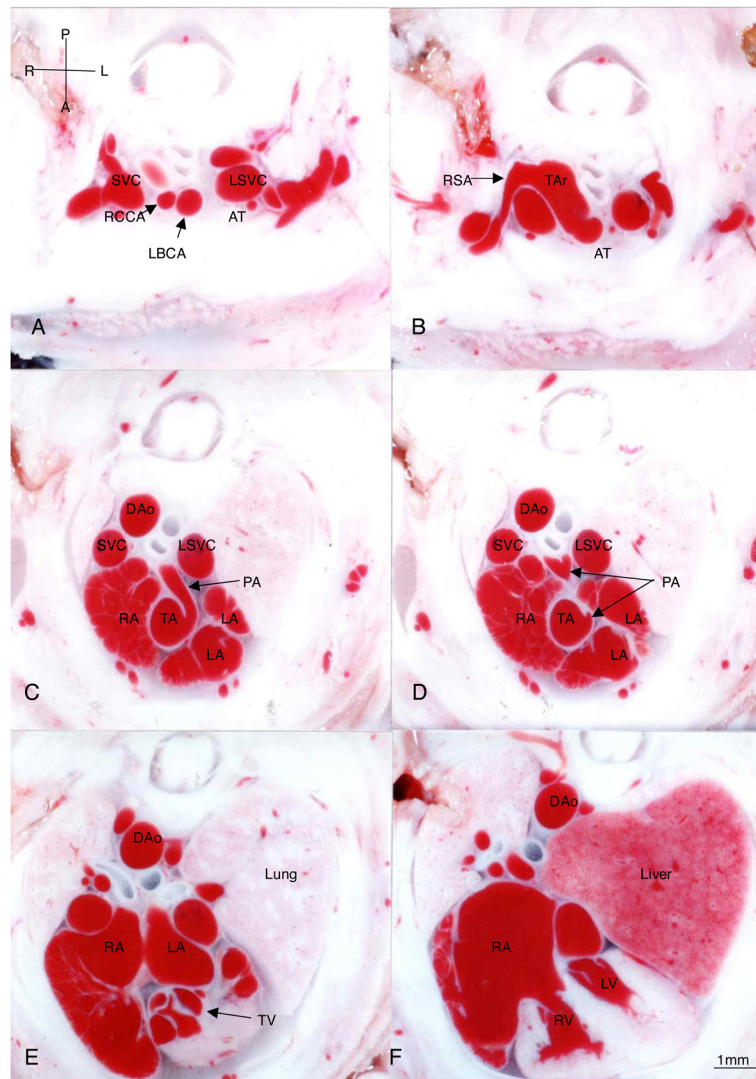


Fig. 6 Truncus arteriosus type 1 with long pulmonary artery trunk. Transverse section. Absent thymus (A, B), right truncal arch (B), anomalous origin of right subclavian artery (B), origin of long pulmonary artery trunk from truncus arteriosus (C, D), dysplastic truncal valve (E), and diaphragmatic hernia (F)



## 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) Cabalka AK, Edwards WD, Dearani JA: Truncus arteriosus, 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 911-922
- 2) 藤原慶一: 総動脈幹遺残. 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 469-472
- 3) Tometzki AJ, Suda K, Kohl T, et al: Accuracy of prenatal echocardiographic diagnosis and prognosis of fetuses with conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1696-1701
- 4) Momma K: Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1617-1624
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 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) Morgan CT, Tang A, Fan C-P, et al: Contemporary outcomes and factors associated with mortality after a fetal or postnatal diagnosis on common arterial trunk. *Can J Cardiol* 2019; **35**: 446-452
- 15) Naimo PS, Fricke TA, Konstantinov IE: Impact of truncal valve surgery on the outcomes of the truncus arteriosus repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; **54**: 524-531
- 16) Becker AE, Becker MJ, Edwards JE: Pathology of the semilunar valve in persistent truncus arteriosus. *JTCS* 1971; **62**: 16-26
- 17) Elami A, Laks H, Pearl JM: Truncal valve repair: Initial experience with infants and children. *Ann Thorac Surg* 1994; **57**: 397-402
- 18) Imamura M, Drummond-Webb JJ, Mee RBB: Improving early and intermediate results of truncus arteriosus repair: A new technique of truncal valve repair. *Ann Thorac Surg* 1999; **67**: 1142-1146